Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. K. Kochsiek

ERSTE ERFAHRUNGEN MIT DEM KONTROLLIERTEN INSULINTEST BEI DER MAGENSAFTANALYSE VON ULCUS DUODENI PATIENTEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Brigitte Blumenberg

aus Würzburg

Würzburg, den 11. November 1980

1981

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. K. Kochsiek

ERSTE ERFAHRUNGEN MIT DEM KONTROLLIERTEN INSULINTEST BEI DER MAGENSAFTANALYSE VON ULCUS DUODENI PATIENTEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Brigitte Blumenberg

aus Würzburg

Würzburg, den 11. November 1980

Referent: Prof. Dr. med. L. Maiwald

Korreferent: Prof. Dr. med. K. Kochsiek

Dekan: Prof. Dr. med. K.H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 25.2.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S Seite

I. EINLEITUNG 1

II. ALLGEMEINER TEIL 3

A. Anatomie und Histologie 3
B. Physiologie und Regulation der Magensäuresekretion 5
C. Pathophysiologie des Ulcus duodeni 9
D. Grundzüge der selektiven proximalen Vagotomie 11
E. Insulintest 13

III. KRANKENGUT, UNTERSUCHUNGSMETHODEN, AUSWERTEVERFAHREN 24

A. Krankengut 24
B. Untersuchungsmethoden 26
C. Auswerteverfahren 29

IV. ERGEBNISSE 30

A. Ergebnisse der Glucosesubstitution 30
B. Verhalten des Blutzuckers 32
C. Ergebnisse des Pulsverhaltens 35
D. Ergebnisse der Magensaftanalysen 39
E. Die prozentuale Reduktion der Volumenleistung, der Säurekonzentration und der Säureleistung beim Vergleich des prä- und postoperativen Insulintestes 57

V. DISKUSSION 59

A. Ergebnisse der Glucosesubstitution 60
B. Verhalten des Blutzuckers 61
C. Ergebnisse des Pulsverhaltens 65
D. Ergebnisse der Magensaftanalysen 66

VI. ZUSAMMENFASSUNG 72

VII. LITERATURVERZEICHNIS I - VIII

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0113

I. EINLEITUNG

In der Ulcuschirurgie ist in den letzten Jahren zu den klassischen resezierenden Verfahren nach Billroth die organerhaltende Vagotomie (27) als therapeutische Möglichkeit konkurrierend hinzugetreten.

Wesentliches Moment einer chirurgischen Therapie ist die postoperative Erfolgskontrolle. Neben dem klinischen Befund, der endoskopischen und der röntgenologischen Kontrolle hat die postoperative Magensaftanalyse Bedeutung behalten, da sie allein eine Aussage über die Funktion des Magens unter Stimulationsbedingung erlaubt. Gerade dies ist von entscheidender Bedeutung bei Ulcus duodeni Patienten. Die Pathogenese dieser Erkrankung ist in einer Störung des N. Vagus im Sinne einer Hyperfunktion (DRAGSTEDT) (27) zu suchen.

Zur Prüfung der Magensekretionsleistung werden heute im wesentlichen zwei stimulierende Substanzen verwendet: Pentagastrin, bei dem es sich um das C-terminale Tetrapeptid des Gastrin handelt, welches direkt auf humoralem Weg für die hormonelle Aktivität der Magenmucosa verantwortlich ist und Insulin, das über eine Hypoglycämie eine Vagusreizung bewirkt.

Die Wirkung auf den N. Vagus wird im Insulintest nach HOLLANDER (24) zur Prüfung der Restsekretion des Magens benutzt. Allgemein wird dieser Test als zuverlässige postoperative Kontrolle einer Vagotomie angesehen.

Hinsichtlich Indikation des Insulintestes, Technik, Dosis und Zeitpunkt der postoperativen Kontrolle sowie Interpretation der Ergebnisse bestehen erheblich unterschiedliche Auffassungen, so daß von einer standardisierten Methodik nicht gesprochen werden kann. Zusätzlich ist der Test in der bisher durchgeführten Form nicht ungefährlich. Einige Todesfälle wurden beschrieben.

Wegen des bestehenden Risikos für den Patienten hält FEIFEL (12)

die postoperative Kontrolle der Vagotomie mittels Insulintest heute nicht mehr für gerechtfertigt. Besonders der kritische Zeitpunkt der Insulinhypoglycämie ist es, der bisher nur unzureichend überwacht werden konnte.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch Modifikation des Verfahrens den Insulintest sicherer zu gestalten und dadurch für die Beurteilung des Operationserfolges nach Vagotomie zu erhalten.

Für die Testauswertung sind in der Literatur mehrere Kriterien angegeben worden, wodurch eine gewisse Unsicherheit bei der Bewertung des Testes erkennbar wurde. Auch diese galt es hinsichtlich Sicherheit und Brauchbarkeit zu überprüfen.

Bislang wurde der Insulintest meist nur postoperativ durchgeführt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Ergebnisse prä- und postoperativer Magensaftanalysen unter Insulinstimulation ausgewertet und gegenübergestellt. Aus den prä- und postoperativen Ergebnissen wurde versucht, ein sicheres Kriterium für eine ausreichende Vagotomie abzuleiten.

II. ALLGEMEINER TEIL

A. Anatomie und Histologie

Der Magen erhält seine vagale Innervation aus den beiden Trunci vagales des Oesophagus. Die Fasern ziehen durch den Hiatus oesophageus und teilen sich dann am Magen in Rami gastrici anteriores und posteriores auf (65).

Vom vorderen N. vagus wird zusätzlich noch der Plexus hepaticus zur parasympathischen Versorgung von Leber, Duodenum und Pylorus abgegeben, während der hintere N. vagus über den Plexus coeliacus die vagale Innervation von Pancreas, Milz, Darm und Niere übernimmt. Eine Sonderstellung nehmen die ventralen und dorsalen Rami antrales ein, deren Schonung bei der Operation von HOLLE (27) schon frühzeitig gefordert wurde.

Die ausgeprägte motorische Entleerungsfunktion dieser Äste bewirkt eine verkürzte Kontaktzeit der Chemorezeptoren im Antrum mit dem Mageninhalt, was zu einer geringeren lokal-antralen Gastrinfreisetzung mit dem Erfolg einer verminderten Säureleistung führt.

LOEWENECK (42) (43) konnte nachweisen, daß die Rami antrales nur in ca. 30 % der Fälle isoliert verlaufen, während in knapp 50 % Anastomosen mit Fundus - Corpus - Ästen bestehen und in 15 - 30 % der Fälle ein gemeinsamer Fundus - Corpus - Stamm zu finden ist.

Kommt es zur Durchtrennung der Antrum-Äste, so muß mit einer deutlichen Entleerungsstörung des Magens gerechnet werden. Als Folge davon kann es aufgrund der Dehnung des Antrums durch die dort lokalisierten Mechanorezeptoren zu einer vermehrten Gastrinfreisetzung (gastrale Phase) und einer daraus folgenden vermehrten Säureproduktion kommen. Die Durchtrennung dieser Äste muß daher bei der Operation auf jeden Fall vermieden werden.

Die Umschaltung vom präganglionären auf das postganglionäre Neuron erfolgt beim Parasympathicus im Gegensatz zum Sympathicus erst kurz vor dem Erfolgsorgan. Zum Teil liegt die Umschaltung im Plexus myentericus (Auerbachscher Plexus) der Tunica muscularis, zum Teil im Plexus submucosus (Meissnerscher Plexus) der Tunica submucosa. In beiden Fällen wirkt Acetylcholin als Transmitter.

GÜRTNER (18) konnte lichtmikroskopisch acetylcholinhaltige Fasern darstellen, die an Belegzellen, Hauptzellen und argentaffinen Zellen mit Synapsen enden, während ihm der Nachweis an Epithel- und Schleimhautzellen nicht gelang. Diese Befunde sprechen für eine direkte vagale Innervation von Belegzelle, Hauptzelle und G-Zelle.

Weiter fanden sich acetylcholinesterasehaltige Strukturen an der Schleimhautoberfläche, welche als Mechano- und Chemorezeptoren anzusehen sind. Nach MARTINI (47) wird deren Information über den Plexus submucosus an die G-Zellen im Antrum oder über vago-vagale Reflexe an die Drüsenzellen in Fundus und Corpus weitergeleitet.

B. Physiologie und Regulation der Magensäuresekretion

Die Magensaftsekretion läßt sich in eine cephale, gastrale und intestinale Phase unterteilen, wobei die letztere von untergeordneter Bedeutung ist.

Die Magensäure - Salzsäure - wird in den Belegzellen zusammen mit dem Castle-Faktor gebildet. Diese Zellen sind in der Lage, Wasserstoff- und Chloridionen in einer konstanten Konzentration von 160 mVal/l abzugeben. Eine Verdünnung auf niedrigere Konzentrationen erfolgt erst durch die Volumenabgabe der übrigen Zellen des Magens.

COX (9) fand bei Normalpersonen eine durchschnittliche Belegzellzahl von 0,98 Milliarden.
CARD und MARKS (8) konnten im Histamintest eine signifikante Korrelation zwischen der Säureleistung und der Belegzellmasse nachweisen in dem Sinne, daß von einer Milliarde Zellen ungefähr 20 mVal Säure pro Stunde gebildet werden.

Von Bedeutung ist dabei, daß die Belegzellzahl keine konstante Größe ist, sondern Schwankungen unterliegt (52). Gastrin und ein erhöhter Vagotonus (51) wirken trophisch (53) auf die Belegzellmasse und führen damit zu einer Erhöhung der Säureleistung, wie sie zum Beispiel bei Ulcus duodeni-Patienten anzutreffen ist. Dagegen kommt es mit zunehmendem Alter und bei entzündlichen Veränderungen des Magens zu einer Abnahme der Belegzellmasse (49).

a) Cephale Phase

Schon während der Zerkleinerung der Speisen im Mund erfolgt eine Stimulierung der Magensäureproduktion. Nicht nur durch den Kontakt mit den Speisen, sondern allein schon durch deren Anblick oder deren Vorstellung kommt es durch entsprechende Umschaltung im Gehirn zu einer vagalen Stimulation. Der Magensaft, der durch diese zentrale Stimulation erzeugt wird,

zeichnet sich durch Schleimarmut und einen hohen Gehalt an Säure und Pepsin aus.
Die Sekretionssteigerung erfolgt durch einen direkten vagalen Angriff an Beleg- und Hauptzelle.
Zusätzlich wird durch einen vagal-antralen Angriff an der G-Zelle im Antrum eine vermehrte Gastrinfreisetzung bewirkt. Diese führt ihrerseits zu einer weiteren Steigerung der Säureproduktion.

Über den genauen Wirkungsmechanismus dieser Stimulation besteht im Augenblick noch keine Klarheit. Diskutiert wird, ob es sich dabei um eine direkte Stimulation handelt oder ob durch die vagale Reizung die Sensibilität der Belegzelle gegenüber Gastrin (38)(48) gesteigert wird. Durch Gabe von Insulin (24) oder 2-Desoxy-d-Glucose (51) läßt sich diese Phase der Magensaftsekretion stimulieren.

b) Gastrale Phase

Bereits im Jahre 1905 fand EDKINS, daß es durch Gabe von Extrakten der Antrumschleimhaut zu einer Stimulation der Magensaftsekretion kommt. Die ihm unbekannte Substanz nannte er Gastrin. Erst im Jahre 1964 gelang es dann GREGORY und TRACY, die Struktur von Gastrin aufzuklären. Sie fanden dabei zwei Heptadekapeptide mit identischer Primärsequenz (23), wobei sich Gastrin II von Gastrin I lediglich durch ein Tyrosinsulfat anstelle von Tyrosin unterscheidet. Entscheidend war jedoch die Erkenntnis, daß für die volle biologische Aktivität lediglich das C-terminale Tetrapeptid Try-Meth-Asp-Phe-NH_2 verantwortlich ist. Dies führte dann zur Herstellung von synthetischem Pentagastrin (Gastrodiagnost), bei dem als fünfte Aminosäure noch Alanin eingefügt wurde.

Mit dieser synthetischen Substanz läßt sich die gastrale Phase der Magensaftsekretion sehr gut nachahmen.

Physiologischerweise erfolgt die Bildung von Gastrin in den

sogenannten argentaffinen oder G-Zellen (23), die sich gehäuft im Antrum finden, aber auch im Duodenum, Jejunum und in ektopischen Inseln im Pancreas vorkommen.

Bei der Freisetzung von Gastrin spielen lokale Mechanismen eine besondere Rolle. Erstens werden bei Dehnung des Antrums die entsprechenden Mechanorezeptoren, zweitens beim Kontakt mit Alkohol, Aminosäuren und pH-Werten über 2,5 die Chemorezeptoren erregt. Sie leiten ihre Information über kurze Reflexbogen, die im Plexus submucosus umschalten, an die G-Zellen weiter. Diese Mechano- und Chemorezeptoren sind wahrscheinlich das histologische Substrat der von GÜRTNER (18) gefundenen acetylcholinesterasehaltigen Strukturen der Schleimhautoberfläche.
Berücksichtigt werden muß jedoch, daß die Säuresekretion über einen feed-back-Mechanismus (23) gesteuert wird, da es bei pH-Werten unter 2,5 im Antrum zu einer sehr ausgeprägten Hemmung der Gastrinfreisetzung kommt. Dies muß als Schutzmechanismus des Magens gegen eine profuse Übersäuerung mit der Gefahr der Selbstandauung gesehen werden.

STADIL (62) konnte zeigen, daß es neben diesen lokalen Mechanismen der Gastrinfreisetzung durch einen vagalen Reiz zu einer zusätzlichen Erhöhung des Serum-Gastrin-Spiegels kommt. Er konnte dies experimentell durch eine Insulinhypoglycämie, die ja die cephale Phase nachahmt, beweisen.
Neben der direkt vagal-antralen Gastrinfreisetzung führt dieser Vagusreiz aber auch noch zu der schon oben erwähnten Herabsetzung der Schwellendosis für Gastrin an der Belegzelle, was nichts anderes bedeutet (38)(48),als daß bei gleichem Gastrinspiegel mit vagaler Reizung eine höhere Säuresekretion zu finden ist als ohne diese.

c) Intestinale Phase

Die intestinale Phase der Magensaftsekretion ist an der Gesamtproduktion mit weniger als 10 % beteiligt.

In der Duodenalschleimhaut werden Chemorezeptoren wahrscheinlich bei nur mäßig saurem pH-Wert über 4 gereizt. Das führt zu einer Freisetzung von intestinalem Gastrin, welches seinerseits an der Belegzelle eine vermehrte Säuresekretion bewirkt (10).

C. Pathophysiologie des Ulcus duodeni

Bei Patienten mit Ulcus duodeni fand DRAGSTEDT (27(28) bei der Bestimmung der nächtlichen 12-Stunden-Nüchtern-Sekretion eine deutlich erhöhte Sekretmenge.
Bei 81 Normalpersonen lag die Sekretmenge im Durchschnitt bei 551 ml gegenüber 1.085 ml bei 309 Ulcus-duodeni-Patienten. Zusätzlich zu dieser Hypersekretion war die Säureproduktion mit 63 mVal bei den Ulcus-duodeni-Patienten gegenüber 18 mVal bei Normalpersonen gesteigert. Als weiterer Faktor konnte von DRAGSTEDT noch eine Hypermotilität des Magens gefunden werden. Daneben konnte er nachweisen, daß durch eine Vagotomie die gesteigerte nächtliche 12-Stunden-Nüchtern-Sekretion auf die Werte der Normalpersonen reduziert wird. DRAGSTEDT zog daraus den Schluß, daß das Ulcus duodeni die Folge einer Überfunktion des N. Vagus sei, bei der die direkte vagale Phase im Vordergrund steht. Diese Vagus-Hyperfunktion führt dann zu der gemessenen Hypersekretion, Hyperacidität und Hypermotilität.

Auch nach neueren Vorstellungen gilt nach wie vor das von SCHWARTZ (61) schon 1910 formulierte Gesetz, daß ohne sauren Magensaft kein peptisches Geschwür entstehen kann.
FIDDIAN-GREEN (15) und Mitarbeiter konnten 1976 in einer prospektiven Studie mit 144 gesunden Medizinstudenten zeigen, daß das Risiko, an einem peptischen Ulcus zu erkranken, mit der Höhe der stimulierten Säuresekretion korreliert war.
ARCHAMBAULT (2) fand bei Patienten mit Ulcus duodeni im nüchternen Zustand schon einen mit 2,5 deutlich niedrigeren pH-Wert als bei nüchternen magengesunden Vergleichspersonen, bei denen der pH-Wert bei 4,5 lag. Auch postprandial waren die intraduodenal gemessenen Werte bei den Ulcus-duodeni-Patienten mit einem pH-Wert von 1,8 tiefer als bei den Kontrollpersonen (3). Ebenso blieb die Säuerung im Bublus duodeni länger bestehen als bei Magengesunden (55)(46).
Daneben konnte bei Ulcus-duodeni-Patienten eine größere Parietalzellmasse nachgewiesen werden als bei Magengesunden bzw. bei Ulcus-ventrikuli-Patienten (9)(60).

ISENBERG (32) fand, daß bei Ulcus-duodeni-Patienten eine erhöhte Empfindlichkeit der Parietalzellen gegenüber Gastrin besteht. Bei diesen Patienten konnte eine maximale Stimulation mit signifikant niedrigeren Pentagastrindosen erreicht werden.
Eine Möglichkeit der Erklärung wäre die von STADIL (62) beschriebene Sensibilisierung der Belegzelle gegenüber Gastrin durch den Vagus.

Als therapeutische Konsequenz wird daher eine deutliche Reduzierung der Säuresekretion beim Ulcus-duodeni-Patienten gefordert.

D. Grundzüge der selektiven proximalen Vagotomie

Bei der von Holle (25)(27)(28)(29)(30) entwickelten selektiven proximalen Vagotomie kommt es zu einer Durchtrennung der rami gastrici, die die Cardia-, Fundus- und Corpusregion versorgen.
Wichtig dabei ist, daß selektiv lediglich die direkte vagale Innervation der Belegzelle unterbrochen wird, während die vagal-antrale Versorgung des Magens unbedingt geschont werden muß, da nach HOLLE eine Durchtrennung der vagalen Antrum-Innervation die motorische Entleerungsfunktion des Magens so weit schädigt, daß es zu einer Stase im Magen kommt. Bei der Stase wäre dann wiederum die Möglichkeit gegeben, daß es bei entsprechendem pH-Wert über den Gastrin-Mechanismus zu einer erneuten Stimulation mit konsekutiver Säureproduktion kommt.

Bei dieser Form der Vagotomie ist auch zu berücksichtigen, daß der Magen nicht verkleinert wird, so daß er seine Speicherfunktion voll erfüllen kann.
Nach BAUER (7) ist aus diesem Grunde ein Dumping-Syndrom nur vereinzelt zu finden.
Weiterhin bleibt durch die gastrale Phase die reaktive Säureproduktion nach Nahrungsaufnahme erhalten. Gesteuert wird sie weiterhin durch die nicht beeinträchtigte Autoregulation des Antrums, so daß bei gleichzeitig erhaltener Duodenalpassage der physiologische Ablauf der Verdauung nicht verändert wird.

Das Ergebnis der selektiven proximalen Vagotomie ist somit die selektive Reduzierung der durch die Vagus-Hyperfunktion bedingten Hypersekretion.
Nach HAUSAMEN (22) kommt es zusätzlich noch zu einer Reduzierung der Sensibilität der Belegzellen gegenüber Gastrin. Dies würde das operative Ergebnis noch weiter verbessern.

HOLLE (27) selbst forderte, da auch durch die selektive proximale Vagotomie ein gewisser Motilitätsverlust eintritt, daß diese auf jeden Fall mit einer Drainage-Operation kombiniert werden müsse.

In den letzten Jahren mehren sich jedoch die Veröffentlichungen, die auch über günstige Ergebnisse der selektiven proximalen Vagotomie ohne Drainageoperation berichten konnten.

So fand JOHNSTON (33), daß nach SPV ohne Drainageoperation signifikant seltener Dumping-Syndrom oder Diarrhoen auftreten als nach Selektiver Gastraler oder Trunkulärer Vagotomie mit Pyloroplastik.
Da hierbei aber nicht dieselbe operative Technik angewandt wurde, sind die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar.

AMDRUP (1) konnte zeigen, daß nach SPV ohne Pyloroplastik die postoperative Magenentleerung ohne Verzögerung verläuft und auch die Säurereduktion im Pentagastrintest basal um 87 % bzw. nach Stimulation um 62 % den Ergebnissen der SPV mit Pyloroplastik vergleichbar ist. Voraussetzung, die Drainageoperation nicht durchzuführen, ist natürlich das Fehlen eines jeglichen Passagehindernisses im Bereich des Pylorus.

E. Insulintest

1) Grundlagen des Insulintestes

Der Insulintest wird weltweit benutzt, um Informationen über den vagalen Einfluß auf den Magen zu erhalten, um die Vollständigkeit der Vagotomie zu prüfen und um zur postoperativen Prognose Stellung nehmen zu können.

Eingeführt wurde der Test von HOLLANDER 1946 (24) als Kontrollmöglichkeit nach Vagotomie.
1931 konnte La BARRE (41) zeigen, daß die Hypoglycämie über eine Erregung von zentralen Zentren eine vagale Stimulation des Magens hervorruft.
STADIL (62) zeigte, daß die Hypoglycämie selbst die Erregung des N. Vagus bedingt, da bei gleichzeitiger Glucosezufuhr der Anstieg des Serum-Gastrin-Spiegels ausblieb.
HANSKY (21) differenzierte in seinen Untersuchungen noch weiter und fand dabei, daß es nach Insulin-Hypoglycämie zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Gastrin-Spiegels beim Gesunden und beim nicht operierten Patienten mit Ulcus duodeni kommt und daß nach inkompletter Vagotomie ein geringerer, aber immer noch signifikanter Anstieg des Serum-Gastrin-Wertes zu verzeichnen ist. Nach kompletter Vagotomie konnte kein Anstieg des Serum-Gastrin-Spiegels nachgewiesen werden.

Alle diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß eine Steigerung des Serum-Gastrin-Spiegels von intakten vagalen Fasern abhängig ist.

Ein wesentliches Problem bei der routinemäßigen Anwendung des Insulintestes ist darin zu sehen, daß bis jetzt in der Literatur keine Standardisierung dieses Meß-Testes erreicht werden konnte.
Es besteht weder Einigkeit über die Insulin-Dosierung, das Ausmaß der Blutzucker-Senkung, den Zeitpunkt der Blutzucker-Bestimmung, die Dauer der Magensaftgewinnung, den Zeitpunkt der Durchführung des Testes noch über die Interpretation der Ergebnisse.

2) Test-Ablauf

Die Angaben über die Dauer, über die der Magensaft aspiriert werden soll, variieren ebenfalls in der Literatur.
Die basale Säureproduktion wird zwischen 2 mal 15 und 4 mal 15 min. gemessen.
Eine Übersicht findet sich bei FEIFEL (12).
Der Zeitraum, der nach Insulin-Injektion verfolgt werden soll, wird von den meisten Autoren mit 8 mal 15 min. angegeben.

3) Insulin-Dosierung

Von HOLLANDER (24) wurde in seiner ersten Mitteilung 1946 die Insulin-Dosis mit 15 IE Alt-Insulin angegeben, d.h., die Dosierung erfolgte unabhängig vom Körpergewicht.
1948 wurde diese Dosis auf 20 IE Alt-Insulin gesteigert (25).
Im neueren Schrifttum werden im wesentlichen die Angaben pro kg Körpergewicht gemacht, wobei die Dosierung zwischen 0,1 und 0,4 IE/kg liegt (6)(11)(37)(44).

BARON (6) fand, daß mit einer Dosierung von 0,2 IE/kg Körpergewicht gegenüber von 0,1 IE/kg ein signifikant höheres PAO erreicht wurde, während bei der Gabe von 0,4 IE/kg KG nur noch ein niedriger Blutzuckerspiegel, jedoch keine signifikante Steigerung von PAO erreicht werden konnte. Die Insulin-Dosierung von 0,2 IE/kg KG war sowohl an Ulcus-Patienten, Magengesunden und vagotomierten Patienten ein ausreichender Sekretionsreiz.

4) Häufigkeit der Blutzuckerkontrollen

Auch über den Zeitpunkt der Blutzuckerbestimmung bzw. die Intervalle zwischen den einzelnen Bestimmungen besteht in

der Literatur keine einheitliche Meinung.

HOLLANDER (25) empfiehlt eine Blutzuckerbestimmung im Abstand von jeweils 30 min., während BACHRACH (4) und ISENBERG (31) eine Blutzuckerbestimmung nicht für erforderlich halten.

KRONBORG (39) hält eine Blutzucker-Bestimmung alle 15 min. nach Injektion für notwendig.
FEIFEL (12) schlägt die Blutzucker-Bestimmung (Glucose-Oxydase-Methode) in der ersten Stunde alle 5 min. und dann alle weiteren 30 min vor.
Zu berücksichtigen ist aber, daß mit dieser Methode der Blutzucker-Wert erst 15 bis 20 min. nach Abnahme vorliegt, so daß dann dieser Wert besonders in den ersten 45 min. wegen des in dieser Phase schnellen Blutzuckerabfalles bereits völlig überholt ist und einen Rückschluß auf die momentane Situation des Blutzuckerspiegels nicht erlaubt.

5) Blutzucker-Minimum

HOLLANDER (24) hielt 1946 ein Blutzucker-Minimum von 50 mg% zur Vagus-Erregung für ausreichend.
In den darauf folgenden Jahren wurde aber eine stärkere Senkung des Blutzuckers gefordert.
1972 gab BARON (6) die optimale Blutzuckerkonzentration, die beim Insulintest erreicht werden sollte, im Bereich von 15 - 25 mg% an.
Unter 15 mg% kommt es zu einer Sekretionshemmung, die unbedingt vermieden werden sollte.
Im Gegensatz dazu genügt nach STEMPIEN (63) ein Abfall des Blutzuckerwertes von 30 - 50 mg%, um den Testreiz auszulösen.

Das Blutzuckerminimum ist nach FEIFEL (12) am häufigsten 20 - 40 min. nach der Injektion erreicht.
Nach HOLLANDER hat 1/3 der Patienten ihr Blutzuckerminimum nach mehr als 30 min., meist innerhalb von 60 min. (24).

6) Nebenwirkungen und Zwischenfälle

Die Durchführung des Insulintestes ist aufgrund der insulinbedingten Hypoglycämie für den Patienten nicht ungefährlich. Deshalb sollte bei der Durchführung des Testes immer ein Arzt zugegen sein.
Kontraindiziert ist der Test bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Coronarsklerose, Arrhythmie, Hypotonie, Hypertonie, Epilepsie, Asthma bronchiale und Diabetes mellitus (12).

Die Nebenwirkungen konzentrieren sich im wesentlichen auf den Zeitpunkt des niedrigsten Blutzuckerspiegels. Dabei wird fast regelmäßig Wärmegefühl und Schwitzen angegeben. Nach NEUNDÖRFER (50) liegt die kritische Grenze des Blutzuckerspiegels bei 40 - 50 mg%, unter der es zum Auftreten von neuro-psychiatrischen Symptomen kommen kann.
Nach FEIFEL (12) ist das Auftreten von Schwindel, Muskelzittern, Schläfrigkeit und Bewußtlosigkeit, allerdings nur in Einzelfällen, nachweisbar.
Ein Abfall des Serum-Kalium-Spiegels, Herzfrequenzanstieg, Blutdruckanstieg sowie EKG-Veränderungen mit Extrasystolen wurden ebenfalls erwähnt.
Auch Todesfälle während des Insulintestes wurden beschrieben (12). Bei diesen ist aber zu berücksichtigen, daß bei den meisten der Patienten Insulingaben von 20 IE und mehr erfolgten und daß der Blutzuckerspiegel nicht kontinuierlich kontrolliert wurde.
Ein weiterer Todesfall wurde von PEDERSEN (54) beschrieben. Es handelte sich um einen 66-jährigen Mann, der 0,2 IE/kg Körpergewicht (Absolutdosis 12,4 IE) injiziert bekommen hatte. Während des Testes kam es zu Schweißausbrüchen, dann zum Übergang in Bewußtlosigkeit, Atem- und Herzstillstand, wobei die Wiederbelegungsmaßnahmen erfolglos blieben. Vor Insulin-Injektion, 30 und 45 min. danach betrugen die Plasma-Glucose-Spiegel bei diesem Patienten 88 mg%, 81 mg% und 20 mg%. Auch in diesem Fall waren die Intervalle der Blutzuckerkontrollen während des Testes sehr groß.

7) Zeitpunkt des Insulintestes nach Vagotomie

Auch über den richtigen Zeitpunkt zur postoperativen Durchführung des Insulintestes besteht keine Einigkeit.
HOLLANDER (25) wies schon 1948 darauf hin, daß der unmittelbar postoperativ durchgeführte Insulintest keine repräsentative Aussage zuläßt.
ROSS und KAY (57) führten den Test 7 - 10 Tage postoperativ durch.
SMITH (59) hält 6 Monate postoperativ für den optimalen Zeitpunkt zur Durchführung des Insulintestes.
KOCH (37) führt den postoperativen Insulintest 6 - 24 Monate nach der Vagotomie durch.

Als Ursache für den Umschlag eines negativen in ein positives Insulintest-Ergebnis werden verschiedene Faktoren diskutiert. LYNDON (44) spricht von einer graduellen vagalen Reinnervation der Parietalzellmasse, während GROSSMAN (19) der Meinung ist, daß es nicht berechtigt sei, aufgrund einer insulin-positiven Antwort nach Vagotomie auf eine inkomplette Vagotomie zu schließen, bzw. ein erneutes Einwachsen der Fasern in den Magen anzunehmen. Seiner Meinung nach steht als weitere Erklärungsmöglichkeit zur Diskussion, daß Gastrin und Epinephrin, die ebenfalls bei insulininduzierter Hypoglycämie freigesetzt werden, in der Lage sind, die Magensaftsekretion zu steigern: Gastrin durch den direkten Effekt auf die Belegzelle, Epinephrin über eine Gastrin-Freisetzung.

8) Interpretationskriterien

Die Anwendung des Insulintestes beruht darauf, daß die Säureantwort des Magens auf die Insulinhypoglycämie vagalen Ursprungs ist.
Zwei Fragen sollen durch den Insulintest geklärt werden:

1. ob es zu einer Säureantwort auf den definierten Reiz hin kommt und

2. zu welchem Zeitpunkt während des Testes diese Säureantwort auftritt.

HOLLANDER (24) führte 1946 mit seiner ersten Veröffentlichung über den Insulintest ein wichtiges Kriterium auf, das auch in den folgenden Jahren häufig benutzt wurde. Demzufolge ist ein Insulintest als positiv zu bewerten, wenn es zu einem Anstieg der Säurekonzentration um 20 mVal/l kommt, bzw. wenn ein Anstieg um mehr als 10 mVal/l vorliegt, falls die basale Säurekonzentration bei 0 mVal/l liegt.

ROSS und KAY (57) wiesen darauf hin, daß die Bewertung, wann die Säureantwort positiv wird, eine gewisse prognostische Bedeutung hat. Ihnen zufolge ist die früh positive Antwort, d.h. ein Erfüllen der HOLLANDER-Kriterien in der ersten Stunde nach der Insulininjektion, mit einer klinisch inadäquaten Vagotomie und erhöhtem Rezidiv-Risiko verbunden.
WADDELL (64)gab 1957 an, daß es bei einem insulin-positiven Test zu einer Volumenzunahme kommt.
BACHRACH (4) bewertete einen Insulintest dann als positiv, wenn die stimulierte Säureleistung um 1 mVal/h höher liegt als die basale Säureleistung, bzw. wenn die basale Säureleistung über 2 mVal/h liegt.
BANK und MARKS (5) gaben 1967 ein weiteres Kriterium an, demzufolge die stimulierte freie Säureleistung um 1,5 mVal/h höher liegen sollte als die basale Säureleistung, bzw. die stimulierte Gesamtsäure um 2 mVal/h höher als die basale Gesamtsäure.
Nach GILLESPIE (16) ist der Test dann als positiv zu bewerten, wenn der Wert der stimulierten Säureleistung 3 mal so hoch ist wie der Wert der basalen Säureleistung.

KOCH (36)(37) plädiert dafür, die Ergebnisse des prä- und postoperativ durchgeführten Insulintestes zu vergleichen. Er glaubt, daß eine Unterscheidung von Patienten, die ein Ulcus-Rezidiv haben werden, von denen, die rezidivfrei bleiben werden, am besten dann möglich ist, wenn die notwendige Säurereduktion mindestens 60 % beträgt.

Ebenso bestehen unterschiedliche Meinungen darüber, ob ein einziges Kriterium gewählt werden soll oder ob mehrere Kriterien zur Beurteilung des Insulintestes herangezogen werden sollten (BANK (5), GILLESPIE (16), KOCH (37), MAKEY (45)).

FEIFEL (12) hält aufgrund der Unsicherheit bei der Bewertung des Testes unter Abwägen der Risiken, die dem Patienten bei der Durchführung entstehen, die Anwendung des Insulintestes als postoperative Kontrolle des Operationsergebnisses nicht mehr für gerechtfertigt.

9) Bisherige Ergebnisse beim Insulintest

KRONBORG (40) führte den Insulintest bei 398 Patienten 10 Tage nach trunkulärer Vagotomie durch. Bei 373 Patienten konnte der Test 3 bis 4 Jahre postoperativ wiederholt werden.

Er fand, daß bei Patienten mit einer positiven Insulin-Antwort 10 Tage postoperativ ein höherer PAO-Wert zu finden war als bei Patienten mit einer negativen Antwort. Die insulinnegative Gruppe wies eine Reduzierung der PAO um 64 % auf, die insulinpositive Gruppe eine Reduzierung um 54 %.

Beurteilt wurde der Test nach den HOLLANDER-Kriterien. Der präoperative PAO-Wert war bei beiden Patientenkollektiven gleich hoch gewesen. Auch beim zweiten Insulintest nach 3 - 4 Jahren waren bei den Patienten, die früh postoperativ insulinpositiv waren, die PAO-Werte höher als bei Patienten, die nicht positiv waren. KRONBORG deutet diese höheren postoperativen PAO-Werte als Beweis einer inkompletten trunkulären Vagotomie.

Zu der Frage der Anwendung des Einfachkriteriums bzw. der Mehrfachkriterien finden sich bei ROBBS (56) folgende Ergebnisse:
127 Patienten zeigten in 40,9 % einen HOLLANDER-positiven Insulintest. Wurden jedoch fünf Kriterien berücksichtigt, so waren lediglich 22 % der Insulinteste als positiv zu bewerten.

MAKEY (45) stimulierte mit 0,15 IE Alt-Insulin/kg Körpergewicht und sammelte postoperativ 2 Stunden den Magensaft. Der Insulintest wurde von ihm dann als positiv angegeben, wenn drei oder mehr der folgenden Kriterien positiv waren: HOLLANDER, BACHRACH, BANK und MARKS, WADDELL.
Nach MAKEY (45) scheinen die Ergebnisse des Insulintestes besser mit dem Auftreten eines Rezidiv-Ulcus zu korrelieren als die des Pentagastrin-Testes.

Auch FABER und RUSSELL (11) fanden wie WADDELL (64), daß es nach Insulin-Injektion zu einer Abnahme der Sekretion kommt. Diese wurde alleine von ihnen gemessen. Der mittlere präoperative Wert lag bei 215 ml/h, nach Vagotomie bei klinisch unauffälligen Patienten bei weniger als 116 ml/h. Bis zu diesem Grenzwert hatte kein Patient ein erneutes Ulcus. Wurden mehr als 116 ml/h sezerniert, so fanden sich bei 17 Patienten Rezidive. Vier dieser Patienten hatten Symptome eines Rezidivs und nur 4 Patienten waren symptomfrei.
FABER und RUSSELL schlossen daraus, daß die insulinstimulierte Sekretion allein auf ein erneutes Rezidiv hinweisen kann.

LYNDON (44) führte an 21 Patienten Insulinteste eine Woche, ein Jahr, drei und fünf Jahre postoperativ nach selektiv proximaler Vagotomie wegen Ulcus duodeni durch.
40 Teste waren präoperativ durchgeführt worden. Alle diese Teste waren in der ersten Stunde HOLLANDER-positiv und hatten ein PAO von durchschnittlich 33 mVal/h.
Bei den postoperativ durchgeführten Testen waren in der ersten postoperativen Woche 21 HOLLANDER-negativ und das mittlere PAO betrug nur 0,05 mVal/h.
Ein Jahr später waren 62 % HOLLANDER-positiv, PAO war aber leicht auf 2,3 mVal/h angestiegen.
Drei Jahre später waren 94 % HOLLANDER-positiv, das PAO lag bei 3,1 mVal/h.
Fünf Jahre nach der Operation waren 65 % positiv, das PAO lag bei 3,5 mVal/h.

Als mögliche Erklärung sah er die vagale Reinnervation des Magens an. Bedeutsam aber ist, daß keiner der 21 nachuntersuchten Patienten ein Rezidiv-Ulcus bekommen hatte. Er schloß daraus, daß eine positive Antwort auf den Insulintest nach mehr als einem Jahr keine prognostische Signifikanz oder Aussage mehr hat.
Bei LYNDON (44) finden sich auch Vergleichswerte von PAO zwischen Insulin- und Pentagastrintest. Die Dosierung beim Insulintest betrug 0,2 IE/kg Alt-Insulin.
Der präoperativ durchgeführte Insulintest ergab einen PAO-Wert von 33 mVal/h, während das PAO im Pentagastrintest bei demselben Patientenkollektiv 44 mVal/h betrug.

Nach GROSSMAN (19) ist es aber falsch, aufgrund einer positiven Insulinantwort nach Vagotomie auf eine inkomplette Vagotomie zu schließen, bzw. eine vagale Reinnervation des Magens zu konstatieren, da als weitere Erklärungsmöglichkeit der positiven Insulinantwort noch die beiden Hormone Gastrin und Epinephrin in Frage kämen, die beide durch eine insulinbedingte Hypoglycämie freigesetzt werden, wobei das Epinephrin die Säuresekretion durch Gastrin-Freisetzung stimuliert.

JOHNSTON (34) fand, daß von 100 Insulintesten die eine Woche nach Operation durchgeführt wurden, 97 HOLLANDER-negativ waren, nach mehr als einem Jahr aber 51 % HOLLANDER-positiv wurden. Es ist aber zu berücksichtigen, daß schon HOLLANDER darauf hingewiesen hatte, daß ein positiver Insulintest nichts über die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Ulcus aussagt.

Auch GILLESPIE (15) fand bei ca. 50 % der Patienten, die 14 Tage postoperativ insulin-negativ waren, bei der Wiederholung 3 Monate bis 5 Jahre später diese insulin-positiv. Dieser Prozentsatz bewegt sich auch in der Größenordnung, die von anderen Autoren gefunden wurde.
Nach GILLESPIE (17) wird die PAO durch die Operation durchschnittlich um 70 % gesenkt. Er hält die Anwendung von mehreren Kriterien zur Beurteilung einer insulin-positiven Antwort zur Entdeckung von Patienten mit inkompletter Vagotomie für zuverlässiger.

BANK und MARKS (5) benutzten ein Fünffach-Kriterium (WADDELL, BACHRACH, HOLLANDER, ROSS/KAY, BANK/MARKS). Sie fanden im insulin-negativen Test eine MAO-Reduktion von ca. 70 %, die MAO-Reduktion im positiven Test lag bei ca. 55 %.

KOCH (36)(37) führte prä- und postoperativ Insulin- und Pentagastrinteste durch. Er fand eine deutliche Parallelität in den Ergebnissen des präoperativen Pentagastrin- und Insulintestes. Die präoperativen Mittelwerte von MAO waren im Pentagastrin- und Insulintest fast gleich. MAO lag im Pentagastrintest bei 32,2 mVal/h, im Insulintest bei 31,4 mVal/h.

Weniger deutlich war die Übereinstimmung des postoperativen Pentagastrin- und Insulintestes. Die Säuresekretion im Insulintest lag bis auf wenige Ausnahmen deutlich niedriger als im Pentagastrintest.
Die MAO betrug im postoperativen Insulintest durchschnittlich 8,9 mVal/h, während sie im postoperativen Pentagastrintest bei 18,1 mVal/h lag.
Als Erklärung für die sehr hohen präoperativen Insulintest-Werte führte KOCH die Sensibilisierung der Belegzelle durch den N. Vagus an. Seiner Meinung nach täuscht der postoperative Pentagastrintest in vielen Fällen eine vagusbedingte Säure-Stimulations-Bereitschaft vor, die nach dem Ergebnis des postoperativen Insulintestes gar nicht vorhanden sein kann.
Die Befunde zeigen, daß die Parietalzellen nach der Vagotomie zwar eine reduzierte, doch deutliche Stimulierbarkeit durch Pentagastrin behalten.
Somit erlaubt der postoperativ durchgeführte Pentagastrintest keine Aussage über die Vollständigkeit einer Vagotomie.
Die MAO wurde im Pentagastrintest gegenüber dem präoperativen Ausgangswert um 50 % reduziert, während sie im Insulintest postoperativ gegenüber dem Ausgangswert um 79 % reduziert wurde.
Auch weist KOCH (36)(37) darauf hin, daß es nach selektiver proximaler Vagotomie bei einem großen Prozentsatz der Patien-

ten zu einem Anstieg der Säuresekretion im Insulintest kommt, ohne daß ein Hinweis auf eine inkomplette Vagotomie vorliegt.

Als mögliche Erklärung führt er das Verhalten des Serum-Gastrin nach Vagotomie an. Alle Formen der Vagotomie liefern aufgrund des erhöhten Antrum-pH einen erhöhten basalen Serum-Gastrin-Spiegel. Es kommt nämlich während der Insulin-Hypoglycämie, da ja bei der selektiven proximalen Vagotomie die Antrum-Äste des N. Vagus erhalten bleiben, zu einer vagalen Gastrin-Freisetzung.
KOCH (36)(37) hält den Anstieg der Säuresekretion beim postoperativen Insulintest erst dann für bedenklich, wenn mehr Säure produziert wird als 15 mVal/h, bzw. wenn die Säurereduktion zwischen dem prä- und postoperativen Insulintest zwischen 50 und 60 % liegt. Dann muß nach seiner Meinung mit dem Auftreten von Rezidiv-Ulcera gerechnet werden.
Da nach KOCH (36)(37) die Vollständigkeit der Nervendurchtrennung nur mit dem Insulintest kontrolliert werden kann, sollte aus dem Grunde einer exakten Vergleichsmöglichkeit auch präoperativ der Insulintest durchgeführt werden. KOCH fand bei seinem Patientenkollektiv, daß bei 71 % eine Übereinstimmung zwischen dem klinischen Bild des Patienten und dem Ergebnis des prä- und postoperativen Insulintestes vorlag.
Als Kriterium hatte er angegeben, daß ein Insulintest nur dann als negativ zu bewerten sei, wenn die Säuresekretionsmenge um mehr als 50 % reduziert wurde.
Mit diesen Ergebnissen fand er in einem hohen Prozentsatz eine Übereinstimmung zwischen dem klinischen Allgemeinzustand des Patienten und der Test-Aussage. KOCH (36)(37) plädiert deshalb dafür, die Ergebnisse des prä- und postoperativen Insulintestes zu vergleichen und glaubt, daß so am besten eine Unterscheidung zwischen Patienten, die ein Rezidiv haben werden, und solchen, die rezidivfrei bleiben werden, getroffen werden kann.
Liegt die Minderung der Säurereduktion bei 50 % und weniger, so muß mit dem Auftreten eines Rezidiv-Ulcus gerechnet werden. Liegt die Säurereduktion bei 60 % und mehr, so ist dieser Patient nach den bisherigen Erfahrungen vor dem Auftreten eines Rezidiv-Ulcus geschützt.

III. KRANKENGUT, UNTERSUCHUNGSMETHODEN, AUSWERTEVERFAHREN

A. Krankengut

Es konnten 35 Patienten untersucht werden, die in den Jahren 1974 - 1976 wegen eines unkomplizierten Ulcus duodeni in der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg operiert worden waren.

Das Kollektiv setzte sich aus 30 männlichen und 5 weiblichen Patienten zusammen, wobei das Durchschnittsalter aller Patienten 38,7 $\pm$ 10,9 Jahre (20 - 60 J) betrug.

Insgesamt wurden 43 Magensaftanalysen durchgeführt, wobei 19 Analysen präoperativ und 24 Analysen postoperativ ausgeführt wurden. Bei 5 Patienten konnte die Magensaftanalyse prä- und postoperativ erfolgen.

Kein Patient mußte wegen der bekannten Kontraindikationen des Insulintestes wie Epilepsie, Diabetes mellitus, koronarer Herzerkrankung oder Hypertonie ausgeschlossen werden (FEIFEL (12)).

Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten betrug 39,0 $\pm$ 10,9 Jahre, das der weiblichen Patienten 36,8 $\pm$ 11,6 Jahre.

Die Gruppe der präoperativ untersuchten Patienten bestand aus 16 männlichen und 3 weiblichen Patienten. Ihr Durchschnittsalter betrug 37,1 $\pm$ 10,4 Jahre (20 - 60 J). Die Gruppe der 24 postoperativ untersuchten Patienten setzte sich aus 22 männlichen und 2 weiblichen Patienten zusammen. Ihr durchschnittliches Alter betrug 41,8 $\pm$ 10,9 Jahre (22 - 60 J).

Damit bestand sowohl hinsichtlich des Geschlechtes als auch des Alters kein signifikanter Unterschied zwischen der prä- und postoperativ untersuchten Patientengruppe.

Die genannten Daten sind in den Tabellen 1 und 2 nochmals zusammengefaßt:

Tabelle 1: Anzahl und Geschlecht der Patienten

Anzahl	präoperativ	postoperativ
Magensaftanalysen	19	24
Männer	16	22
Frauen	3	2

Tabelle 2: Alter der untersuchten Patienten

Durchschnittsalter	präoperativ (n=19)	postoperativ (n=24)
	$37,1 \pm 10,4$ J	$41,8 \pm 10,9$ J
	$t = 1,46$	
	$\nu = 41,00$	
	$p < 0,10$	

Durchschnittsalter	Gesamtkollektiv (n=35)
	$38,7 \pm 10,9$ J

Durchschnittsalter der Geschlechter	Männer (n=30)	Frauen (n=5)
	$39,0 \pm 10,9$ J	$36,8 \pm 11,6$ J
	$t = 0,41$	
	$\nu = 33,00$	
	$p < 0,35$	

B. Untersuchungsmethoden

1) Technik der Magensaftgewinnung

Nachdem die Patienten über den Sinn und die Durchführung des Testes aufgeklärt worden waren,wurde der Magensaft jeweils unter vergleichbaren äußeren Bedingungen - Ruhe, kein Zeitung-Lesen, kein Gespräch - nach zwölfstündiger Nahrungskarenz gewonnen.

Die Magensonde (Fa. Pharmaseal K 11) wurde oral oder nasal bis zu einer Markierung zwischen 46 und 56 cm eingeführt. Die Kontrolle der richtigen Lage der Sonde erfolgte durch Aspiration von Magensaft mit dem HICO Gastrovac 261.

Die Patienten wurden angewiesen, wegen der besseren Sekretgewinnung die Linksseitenlage einzunehmen.

Der zur Magensaftgewinnung angewandte maximale Unterdruck wurde auf 160 Torr begrenzt.

Die Basalsekretion wurde mittels drei Fraktionen von je 15 min Dauer gewonnen. Davon wurde die erste Fraktion wegen der stasebedingten Hypersekretion verworfen.

Nach Stimulation mit Insulin wurden weitere acht Fraktionen gewonnen. Die Gesamtdauer des Testes belief sich somit ohne Vorbereitungszeit auf 165 min.

2) Technik der Insulinapplikation, Blutzuckerbestimmung und Glucoseapplikation

Nach Einführung der Magensonde wurde ein venöser Zugang gelegt, der mittels Voll-Elektrolytlösung (Sterofundin, Fa. Braun) offengehalten wurde.

Am kontralateralen Arm erfolgte die Venenpunktion zur Blutzuckerbestimmung mittels Abbocath 16 G. Der Verschluß erfolgte mit einem Dreiwegehahn.

Der Blutzucker wurde in mg% mittels des EYETONE Reflektometers der Fa. AMES bestimmt. Es handelt sich hierbei um eine kolorimetrisch-photometrische Schnelltestmethode. Dieses Gerät weist gegenüber einem früheren Gerät auch im höheren Meßbereich eine größere Genauigkeit auf, da die Eichung jetzt an zwei Meßwerten (50 und 400 mg%) erfolgt. Die erste Eichung wurde nach einer Vorlaufzeit von 30 min. durchgeführt. Im Verlauf der Magensaftanalyse wurden zusätzliche Eichkontrollen vorgenommen.

Nach der Doppelbestimmung des Nüchtern-Blutzucker-Wertes im Abstand von 5 min. wurden nach der Gewinnung der letzten basalen Fraktion 0,15 IE Alt-Insulin/kg Körpergewicht durch den Infusionsschlauch appliziert.

Die Kontrolle des Blutzucker-Abfalles erfolgte im Abstand von 5 min., bzw. 2-3 min. bei Blutzuckerspiegeln unter 30 mg%. Zu diesem Zweck wurden dem Patienten nach Verwerfen von 0,5 ml Blut weitere 0,5 ml Blut entnommen. Davon wurde 1 Tropfen gleichmäßig auf einem Dextrostix Teststäbchen verteilt. Exakt 1 min. später wurde die Reaktion auf dem Teststreifen durch Abspülen des Blutes mittels aqua destillata gestoppt. Die Reaktionszone wurde vorsichtig abgetupft und danach die Messung vorgenommen.
Insgesamt wurden für den Vorgang der Blutentnahme, der Beschichtung des Teststreifens, des Spülens und Messens nicht mehr als 90 sec. gebraucht.

Zeigte sich die Tendenz, den angestrebten Blutzucker-Tiefstwert von 20 mg% zu unterschreiten, so wurden durch den Infusionsschlauch 8 g Glucose (20 ml 40 %ige Glucose-Lösung) injiziert, um ein weiteres Absinken des Blutzuckerspiegels zu stoppen.

War die eigene Gegenregulation des Patienten ausreichend, so wurde lediglich der Blutzuckerwert engmasching kontrolliert. War dies nicht der Fall, so wurden weitere 4 bzw. 8 g Glucose injiziert. Während der gesamten Untersuchung wurde die

Pulsfrequenz in 10 minütigem Abstand kontrolliert. Ebenso erfolgte eine Protokollierung der Nebenwirkungen der Hypoglycämie wie Müdigkeit, Schweißausbruch, Wärmegefühl, Tremor, Kopfschmerz.

C. Auswerteverfahren

Als Parameter der Magensaftkonzentration dienten Volumenleistung (ml/h), Säurekonzentration (mval/l) und Säureleistung (mval/h).

Die Titration der Säurekonzentration erfolgte nach der von HAFTER (20) beschriebenen Methode mit 1/10 n - NaOH-Lösung. Dabei dienten als pH-Indikatoren Töpfer's Reagens - der Umschlag bei pH 3,5 von rot nach rosa entsprach der freien Säurekonzentration pro Liter - und Phenolphthalein - der Umschlag bei pH 8,5 von gelb nach rot entsprach der Gesamt-Säurekonzentration pro Liter.

Die Säureleistung von 15 min entsprach dem Produkt aus Volumenleistung pro 15 min und der freien Säurekonzentration pro 15 min.

BAO - basal acid output - (mval Säure/Std.) errechnete sich durch Addition der basalen Säureleistungen pro 15 min. der basalen Fraktionen 2 und 3 und deren Multiplikation mit dem Faktor 2.

Analog erfolgte die Berechnung von PAO - peak acid output - (mval Säure/Std.) durch Addition der beiden höchsten aufeinanderfolgenden Säureleistungen pro 15 min. und deren Multiplikation mit dem Faktor 2.

IV. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse wurden der besseren Übersicht wegen in mehrere Gruppen aufgeteilt:

A Ergebnisse der Glucosesubstitution
B Verhalten des Blutzuckers
C Ergebnisse der Magensaftanalysen
D Ergebnisse des Pulsverhaltens
E Die prozentuale Reduktion der Volumenleistung, der Säurekonzentration und der Säureleistung beim Vergleich des prä- und postoperativen Insulintestes

A. Ergebnisse der Glucosesubstitution

Bei 25 Untersuchungen (58,1 %) mußte wegen des verstärkten Blutzucker-Abfalles Glucose i.v. appliziert werden, während bei den übrigen 18 Untersuchungen (41,9 %) die eigene Gegenregulation den Blutzuckerspiegel wieder in den Normbereich brachte.
Interessant dabei war, daß bei Patienten, die prä- und postoperativ untersucht werden konnten, sich der ursprünglich vorhandene Typ nicht veränderte, d.h. wenn präoperativ Glucose verabreicht werden mußte, war der betreffende Patient auch postoperativ darauf angewiesen.

Tabelle 3: Durchschnittliche Menge der Glucose-Applikation

Glucosemenge (g)	Patientenzahl	prozentualer Anteil
0 g	18	41,9 %
0 - 8 g	10	23,3 %
9 - 16 g	8	18,6 %
17 - 24 g	3	7,0 %
25 - 32 g	4	9,2 %

In der Tabelle 3 ist die durchschnittliche Menge der applizierten Glucose aufgezeigt. Es zeigt sich, daß 18 Patienten (41,9 %) ohne jede Substitution auskamen. Bei 10 Patienten (23,3 %) mußten bis zu 8 g injiziert werden, bei 8 Patienten (18,6 %) 9 bis 16 g. Mehr als 16 bis maximal 32 g Glucose wurden nur von 7 Patienten (16,2 %) benötigt.

Die überwiegende Anzahl der Patienten kam somit entweder ohne Substitution aus (41,9 %) oder es war nur eine Substitution von höchstens 16 g (41,9 %) nötig.

Daraus errechnete sich für die 25 substituierten Patienten eine durchschnittliche Glucose-Gabe von 15,4 $\pm$ 8,9 g.

Die Häufigkeit der Glucoseapplikation war ebenfalls unterschiedlich. Wenn eine Substitution erfolgen mußte, wurden mindestens 4 g Glucose injiziert, bei ausgeprägten Blutzucker-Abfällen jedoch bis maximal 16 g Glucose in einer Injektion.

Daraus resultiert, daß die Häufigkeit der Glucoseapplikation (Tabelle 4) sich nicht mit den Zahlenwerten der durchschnittlichen Menge der applizierten Glucose deckt.

Bei den meisten Patienten war eine ein- bis zweimalige Glucose-Substitution ausreichend (Tabelle 4).

Tabelle 4: Häufigkeit der Glucoseapplikation

Injektions-Häufigkeit	Patientenzahl	prozentualer Anteil
0	18	41,9 %
1	9	20,9 %
2	7	16,3 %
3	3	7,0 %
4	5	11,6 %
5	1	2,3 %

B. Verhalten des Blutzuckers

Da in der Literatur noch keine Einigkeit darüber besteht, was den entscheidenden Reiz für die Vagus-Antwort darstellt - absolute Blutzucker-Abnahme um 50 mg%, prozentuale Blutzucker-Abnahme um 50 % oder Abnahme auf 25 - 30 mg%, möglicherweise unter Berücksichtigung eines Zeitfaktors -, sollten alle Bedingungen im Test erfüllt werden, um nicht durch unzureichende Vagus-Stimulation eine verminderte Sekretions-Antwort zu erhalten.

1) Verhalten des Nüchtern-Blutzuckers

Im Abstand von fünf Minuten wurde eine Doppelbestimmung des Nüchtern-Blutzuckers durchgeführt. Bei den präoperativ untersuchten Patienten lag der Nüchtern-Blutzucker-Wert bei 85,9 $\pm$ 17,3 mg%, bei den postoperativ untersuchten Patienten bei 88,3 $\pm$ 14,8 mg%, bei dem Gesamt-Kollektiv bei 87,2 $\pm$ 15,8 mg%.

Entscheidend dabei war, daß kein signifikanter Unterschied zwischen den präoperativ und den postoperativ bestimmten Nüchtern-Blutzucker-Werten bestand und daß damit die Ausgangsbedingungen dieses Parameters identisch waren.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 5 nochmals aufgezeichnet.

Tabelle 5: Verhalten der Nüchtern-Blutzucker-Spiegel

	Anzahl	Blutzucker-Wert (mg%)
präoperative P.	19	85,9 $\pm$ 17,3 mg%
postoperative P.	24	88,3 $\pm$ 14,8 mg%
		t = 0,48
		ν = 41,00
		p < 0,35
Gesamtkollektiv	43	87,2 $\pm$ 15,8 mg%

2) Blutzucker-Abnahme auf den Tiefstwert

Durch die Insulin-Gabe kam es bei den präoperativ untersuchten Patienten zu einer Blutzucker-Abnahme auf 26,2 ± 7,9 mg%, bei dem postoperativ untersuchten Kollektiv lag der Wert bei 27,2 ± 13,2 mg%.
Dieser Unterschied war nicht signifikant. Das Gesamtkollektiv zeigte eine Blutzucker-Senkung auf 26,8 ± 11,1 mg%.

Tabelle 6: Blutzucker-Abnahme auf den Tiefstwert

	Anzahl	Blutzucker (mg%)
präoperative P.	19	26,21 ± 7,91 mg%
postoperative P.	24	27,21 ± 13,21 mg%
		t = 0,29
		ν = 41,00
		p < 0,40
Gesamtkollektiv	43	26,77 ± 11,07 mg%

3) Absolute Blutzucker-Abnahme

Die absolute Blutzucker-Abnahme lag bei dem präoperativ untersuchten Kollektiv bei 59,7 ± 16,2 mg%, bei den postopera-

Tabelle 7: Absolute Blutzucker-Abnahme

	Anzahl	Blutzucker (mg%)
präoperative P.	19	59,7 ± 16,2 mg%
postoperative P.	24	61,0 ± 12,2 mg%
		t = 0,31
		ν = 41,00
		p < 0,40
Gesamtkollektiv	43	60,4 ± 14,0 mg%

tiv untersuchten Patienten bei 61,0 ± 12,2 mg%. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant.
Beim Gesamt-Kollektiv fand sich ein Wert von 60,4 ± 14,0 mg%.

4) Prozentuale Blutzucker-Abnahme

Die prozentuale Blutzucker-Abnahme errechnete sich, indem die absolute Blutzucker-Abnahme mit den Nüchtern-Blutzuckerwerten in Beziehung gebracht wurde.

Bei den präoperativ untersuchten Patienten lag die prozentuale Abnahme bei 69,2 ± 9,6 %, bei dem postoperativ untersuchten Patientenkollektiv bei 68,4 ± 11,4 %. Dieser Unterschied war ebenfalls nicht signifikant.
Das Gesamt-Kollektiv zeigte eine prozentuale Blutzucker-Abnahme von 68,8 ± 10,5 %.

Tabelle 8: Prozentuale Blutzucker-Abnahme

	Anzahl	Blutzucker
präoperative P.	19	69,2 ± 9,6 %
postoperative P.	24	68,4 ± 11,4 %
	t = 0,25	
	ν = 41,00	
	p < 0,45	
	Kein signifikanter Unterschied	
Gesamtkollektiv	43	68,8 ± 10,5 %

5) Zeitpunkt des Blutzucker-Minimums

Das Blutzucker-Minimum wurde bei den präoperativ untersuchten Patienten nach 30,7 ± 7,1 Minuten erreicht, bei den postoperativ untersuchten Patienten nach 31,0 ± 7,6 min. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant.

Das Gesamt-Kollektiv hatte den tiefsten Blutzucker-Spiegel nach 31,9 ± 6,7 min. erreicht.

Tabelle 9: Zeitpunkt des Blutzucker-Minimums

	Anzahl	Zeit
präoperative P.	19	30,7 ± 7,1 min.
postoperative P.	24	31,0 ± 7,6 min.
	t = 0,16	
	v = 41,00	
	p < 0,45	
Gesamtkollektiv	43	31,9 ± 6,7 min.

Zusammenfassend läßt sich somit für das Verhalten des Blutzukkers sagen, daß sich weder beim Nüchtern-Blutzucker noch bei der Abnahme auf das Blutzucker-Minimum, bei der absoluten Blutzucker-Abnahme, bei der prozentualen Blutzucker-Abnahme, beim Zeitpunkt des Blutzucker-Minimums ein signifikanter Unterschied zwischen dem präoperativ und dem postoperativ untersuchten Kollektiv errechnete.

Das ist insofern von Bedeutung, als später zu berichtende Unterschiede im Sekretionsverhalten nicht methodisch bedingt sein können.

Von Bedeutung ist ferner, daß alle Bedingungen für einen ausreichenden Vagusreiz durch die Insulinhypoglycämie erreicht wurden:

1) ein Blutzucker-Tiefstwert von 26 mg%
   - gefordert werden 25 - 30 mg% -

2) eine absolute Blutzucker-Abnahme um 60 mg%
   - gefordert werden 50 mg% -

3) eine prozentuale Blutzucker-Abnahme um 69 %
   - gefordert werden 50 % -

4) ein Blutzucker-Minimum nach 31 min.
   - gefordert werden 30 min. -

C. Ergebnisse des Pulsverhaltens während des Insulintestes

Präoperativ fand sich ein Ausgangs-Puls unmittelbar vor der Insulin-Injektion von 69,5 ± 10,8 /min. Postoperativ lag der Wert bei 65,7 ± 8,6 /min. Dieser Unterschied war nicht signifikant.
Das Gesamt-Kollektiv lag bei 67,4 ± 9,8 /min.

Zum Zeitpunkt des BZ-Minimums lag der Puls bei der präoperativen Gruppe bei 83,0 ± 14,6, bei der postoperativen Gruppe mit 79,7 ± 13,9 nicht signifikant niedriger.
Für das Gesamt-Kollektiv errechnete sich ein Puls-Wert von 81,1 ± 14,0 /min.

In beiden Gruppen unterschied sich der Wert signifikant vom Ruhepuls.

Tabelle 10:

Ruhepuls	präoperativ (n=19)	postoperativ (n=24)	Gesamt-Kollektiv (n=43)
Mittelwert	69,47±10,83	65,67±8,58	67,35±9,76
		Signifikanzberechnung	
präoperativ		t = 1,28 v = 41,00 p < 0,15	
P. bei BZ-Min.	präoperativ	postoperativ	Gesamt-Kollektiv
Mittelwert	82,95±14,35	79,67±13,85	81,12±14,00
		Signifikanzberechnung	
präoperativ		t = 0,76 v = 41,00 p < 0,25	

Um zur Frage Stellung nehmen zu können, inwieweit das Pulsverhalten durch die Glucoseinjektion beeinflußt wird, wurden Ruhepuls und Puls zum Zeitpunkt des Blutzuckerminimums der Glucose-Gruppe der Nicht-Glucose-Gruppe gegenübergestellt. Für den Ruhepuls errechnete sich sowohl bei den präoperativ als auch bei den postoperativ untersuchten Patienten kein signifikanter Unterschied.

Zum Zeitpunkt des Blutzuckerminimums bestand bei dem präoperativ untersuchten Kollektiv kein signifikanter Unterschied zwischen der Glucose- und der Nicht-Glucose-Gruppe.

Bei der postoperativ untersuchten Gruppe fand sich hingegen ein signifikanter Unterschied in der Pulsfrequenz zwischen Glucose- und Nicht-Glucose-Gruppe.

Zusammenfassend läßt sich zum Pulsverhalten sagen, daß es nach Insulin-Injektion zu einer Frequenzsteigerung kommt.

Eine Abhängigkeit der Pulsfrequenz von der Glucose-Injektion konnte nicht gefunden werden.

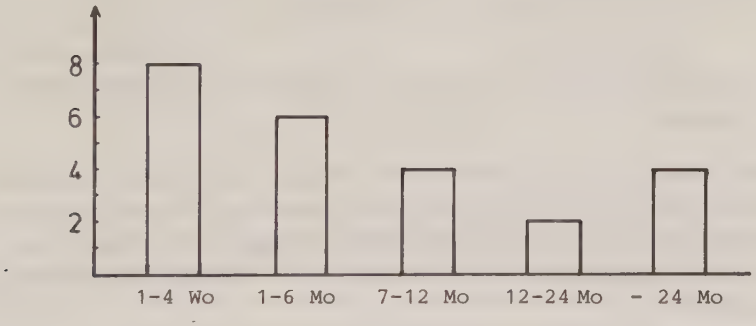
Tabelle 11:

Ruhepuls	präoperativ	ohne Glucose (n=8)	mit Glucose (n=11)
	Mittelwert	70,00 ± 11,51	69,09 ± 11,04
		Signifikanzberechnung	
		t = 0,17 ϑ = 17,00 p < 0,45	
	postoperativ	(n=10)	(n=14)
	Mittelwert	68,40 ± 8,93	63,71 ± 8,07
		Signifikanzberechnung	
		t = 1,34 ϑ = 22,00 p < 0,10	
BZ-Minimum -Puls	präoperativ	(n=8)	(n=11)
	Mittelwert	85,50 ± 18,01	79,27 ± 11,98
		Signifikanzberechnung	
		t = 0,91 ϑ = 17,00 p < 0,20	
	postoperativ	(n=10)	(n=14)
	Mittelwert	86,40 ± 16,35	74,86 ± 9,73
		Signifikanzberechnung	
		t = 2,17 ϑ = 22,00 p < 0,025 signifikanter Unterschied	

D. Ergebnisse der Magensaftanalysen

Insgesamt konnten 24 postoperative Magensaftanalysen durchgeführt werden. Die verschiedenen Zeitpunkte der Analysen sind in der Abbildung 1 aufgezeichnet. Danach konnten 14 Magensaftanalysen (58,3 %) innerhalb des ersten halben Jahres postoperativ gewonnen werden.

Abb.1: Zeitpunkte der postoperativen Magensaftanalyse mittels des kontrollierten Insulintestes



Bei der weiteren Besprechung der Ergebnisse der basalen und stimulierten Volumenleistung, der basalen und stimulierten Säurekonzentration, BAO und PAO wurde aufgrund des relativ kleinen Kollektives von 24 postoperativen Magensaftanalysen keine weitere Unterteilung vorgenommen.

Es werden lediglich die präoperativ gewonnenen Werte den postoperativen Werten gegenübergestellt.

1) Ergebnisse der basalen Volumenleistung

Präoperativ lag die basale Volumenleistung bei den untersuchten 19 Patienten bei 134,0 $\pm$ 63,2 ml/h. Postoperativ kam es

zu einer signifikanten Abnahme auf 78,7 ± 51,5 ml/h.
Das Gesamtkollektiv lag bei 103,2 ± 62,7 ml/h.

Tabelle 12: Ergebnisse der basalen Volumenleistung

	Anzahl	Wert (ml/h)
präoperative P.	19	134,0 ± 63,2
postoperative P.	24	78,7 ± 51,5
	t = 3,17	
	ν = 41,00	
	p < 0,0025	
	Signifikanter Unterschied	
Gesamtkollektiv	43	103,2 ± 62,7

2) Ergebnisse der stimulierten Volumenleistung in der ersten Stunde

Die präoperativ untersuchte Patientengruppe lieferte einen Mittelwert von 152,0 ± 72,2 ml/h, während die postoperative Gruppe 71,4 ± 42,7 ml/h erreichte. Dieser Unterschied war aufgrund der großen Standardabweichung des Mittelwertes signifikant.
Das Gesamtkollektiv lag bei 107,0 ± 69,81 ml/h.

Tabelle 13: Stimulierte Volumenleistung der 1. Stunde

	Anzahl	Wert (ml/h)
präoperative P.	19	152,0 ± 72,2
postoperative P.	24	71,40 ± 42,65
	t = 2,24	
	ν = 41,00	
	p < 0,025	
	Signifikanter Unterschied	
Gesamtkollektiv	43	107,00 ± 69,81

3) Ergebnisse der stimulierten Volumenleistung der zweiten Stunde

Der Vergleich der stimulierten Volumenleistung in der zweiten Stunde der Stimulation brachte wieder einen signifikanten Unterschied zwischen dem präoperativ untersuchten Kollektiv mit 193,5 ± 75,4 ml/h und dem postoperativ untersuchten Kollektiv mit 96,2 ± 60,6 ml/h.
Die Volumenleistung des Gesamt-Kollektivs lag bei 139,2 ± 82,7 ml/h.

Tabelle 14: Ergebnisse der stimulierten Volumenleistung in der zweiten Stunde

	Anzahl	Wert (ml/h)
präoperative P.	19	193,5 ± 75,4
postoperative P.	24	96,2 ± 60,6
		t = 4,70
		ν = 41,00
		p < 0,0005
		Signifikanter Unterschied
Gesamtkollektiv	43	139,2 ± 82,7

4) Vergleich der verschiedenen Volumenleistungen untereinander

Wurde der Verlauf der Volumenleistungen der präoperativ untersuchten neunzehn Patienten allein verglichen, so zeigte sich, daß es zu einer signifikanten Zunahme der Volumenleistung in der zweiten Stunde gegenüber der basalen- und der stimulierten Volumenleistung der ersten Stunde gekommen war. Dieser signifikante Unterschied bestand dagegen nicht zwischen der basalen und der stimulierten Volumenleistung der ersten Stunde.
Im Gegensatz dazu war bei den postoperativ durchgeführten Ma-

Tabelle 15: Volumenleistung der präoperativ untersuchten Patienten (n=19)

	basal	1. Std.	2. Std.
(ml/h)	134,0 ± 63,2	152,0 ± 72,3	193,5 ± 75,4
		Signifikanzberechnungen	
basal		t = 1,31 ν = 18,00 p < 0,15	t = 3,03 ν = 18,00 p < 0,005 Signifikanter Unterschied
1. Std.			t = 3,31 ν = 18,00 p < 0,0025 Signifikanter Unterschied

gensaftanalysen lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen den stimulierten Säureleistungen der ersten und der zweiten Stunde zu finden.

Tabelle 16: Volumenleistungen der postoperativ untersuchten Patienten (n=24)

	basal	1. Std.	2. Std.
(ml/h)	78,71 ± 51,46	71,40 ± 42,65	96,15 ± 60,56
		Signifikanzberechnungen	
basal		t = 0,70 ν = 23,00 p < 0,25	t = 1,13 ν = 23,00 p < 0,15
1. Std.			t = 1,98 ν = 23,00 p < 0,05 Signifikanter Unterschied

Bei der Signifikanzberechnung für das Gesamtkollektiv (n=43) fand sich wie bei den präoperativen Magensaftanalysen eine signifikante Änderung der Volumenleistung zwischen der ersten und der zweiten Stunde sowie zwischen der basalen Volumenleistung und der Volumenleistung in der zweiten Stunde.

Tabelle 17: Volumenleistungen des Gesamtkollektivs (n=43)

	basal	1. Std.	2. Std.
(ml/h)	103,15 ± 62,72	107,00 ± 69,81	139,17 ± 82,70
		Signifikanzberechnungen	
basal		t = 0,45 ν = 42,00 p < 0,35	t = 2,88 ν = 42,00 p < 0,005 Signifikanter Unterschied
1. Std.			t = 3,61 ν = 42,00 p < 0,0005 Signifikanter Unterschied

5) Ergebnisse der basalen Säurekonzentration

Der präoperative Mittelwert der basalen Säurekonzentration lag bei 27,4 ± 21,4 mVal/l.
Postoperativ kam es zu einer Abnahme auf 12,5 ± 19,0 mVal/l. Dieser Unterschied war signifikant.
Das Gesamtkollektiv lieferte eine basale Säurekonzentration von 19,1 ± 21,2 mVal/l.

Tabelle 18: Verhalten der basalen Säurekonzentration

	Anzahl	Werte (mVal/l)
präoperative P.	19	27,42 ± 21,37
postoperative P.	24	12,46 ± 19,03
	t = 2,42	
	v = 41,00	
	p < 0,0125	
	Signifikanter Unterschied	
Gesamtkollektiv	43	19,07 ± 21,23

6) Ergebnisse der stimulierten Säurekonzentration in der ersten Stunde

Nach der Stimulation mit Insulin fand sich bei den präoperativ untersuchten Patienten eine stimulierte Säurekonzentration in der ersten Stunde von 72,3 ± 31,6 mval/l.
Postoperativ sank dieser Wert signifikant auf 18,8 ± 22,6 mval/l ab.
Bei dem Gesamtkollektiv lagen die Werte bei 42,4 ± 37,8 mval/l.

Tabelle 19: Verhalten der stimulierten Säurekonzentration in der ersten Stunde

	Anzahl	Werte (mVal/l)
präoperative P.	19	72,32 ± 31,63
postoperative P.	24	18,79 ± 22,55
	t = 6,48	
	v = 41,00	
	p < 0,0005	
	Signifikanter Unterschied	
Gesamtkollektiv	43	42,44 ± 37,82

7) Ergebnisse der stimulierten Säurekonzentration in der zweiten Stunde

Der präoperative Mittelwert der stimulierten Säurekonzentration in der zweiten Stunde lag bei 84,7 ± 28,6 mval/l. Damit lag im Vergleich mit dem postoperativen Kollektiv mit 36,0 ± 34,0 mVal/l ein signifikanter Unterschied vor.
Das Gesamtkollektiv zeigte einen Mittelwert von 57,5 ± 40,0 mVal/l.

Tabelle 20: Verhalten der stimulierten Säurekonzentration in der zweiten Stunde

	Anzahl	Werte (mVal/l)
präoperative P.	19	84,74 ± 28,57
postoperative P.	24	36,0 ± 33,96
	t = 5,01	
	ν = 41,00	
	p < 0,0005	
	Signifikanter Unterschied	
Gesamtkollektiv	43	57,53 ± 39,76

8) Vergleich der verschiedenen Säurekonzentrationen untereinander

Wurde der Verlauf der basalen Säurekonzentrationen bei den präoperativ untersuchten Patienten gesondert betrachtet, so zeigte sich, daß es zwischen der basalen Säurekonzentration und der stimulierten Säurekonzentration in der ersten und zweiten Stunde zu einem signifikanten Anstieg kam. Auch war ein weiterer signifikanter Anstieg zwischen der ersten und zweiten Stunde nach Stimulation zu finden (Tabelle 21).

Dieser signifikante Anstieg war aber auch bei dem postoperativ untersuchten Kollektiv zu finden, wenngleich hier der Anstieg zwischen der basalen Säurekonzentration und der Säure-

Tabelle 21: Vergleich der verschiedenen präoperativen Säurekonzentrationen (n=19)

	basal	1. Std.	2. Std.
(mval/l)	27,42 ± 21,37	72,32 ± 31,63	84,74 ± 28,57
		Signifikanzberechnungen	
basal		t = 6,40 ν = 18,00 p < 0,0005 Signifikanter Unterschied	t = 8,78 ν = 18,00 p < 0,0005 Signifikanter Unterschied
1. Std.			t = 4,15 ν = 18,00 p < 0,0005 Signifikanter Unterschied

konzentration in der ersten Stunde nicht so hochsignifikant war wie bei der präoperativen Gruppe.

Tabelle 22: Vergleich der postoperativen Säurekonzentrationen (n=24)

	basal	1. Std.	2. Std.
(mval/l)	12,46 ± 19,03	18,79 ± 22,55	36,00 ± 33,96
		Signifikanzberechnungen	
basal		t = 2,00 ν = 23,00 p < 0,05 Signifikanter Unterschied	t = 4,66 ν = 23,00 p < 0,0005 Signifikanter Unterschied
1. Std.			t = 4,81 ν = 23,00 p < 0,0005 Signifikanter Unterschied

Beim Gesamtkollektiv ergab sich wie bei den präoperativ untersuchten Patienten ein hochsignifikanter Anstieg zwischen der basalen und der stimulierten Säurekonzentration in der ersten und zweiten Stunde sowie zwischen der ersten und der zweiten Stunde nach Stimulation.

Tabelle 23: Vergleich der Säurekonzentrationen des Gesamtkollektivs (n=43)

	basal	1. Std.	2. Std.
(mVal/l)	19,07 ± 21,23	42,44 ± 37,82	57,53 ± 39,76
		Signifikanzberechnungen	
basal		t = 5,09 v = 42,00 p < 0,0005 Signifikanter Unterschied	t = 8,10 v = 42,00 p < 0,0005 Signifikanter Unterschied
			t = 6,29 v = 42,00 p < 0,0005 Signifikanter Unterschied

9) Ergebnisse der basalen Säureleistung (BAO)

Der präoperative Mittelwert lag mit 3,90 ± 3,89 mVal/h signifikant über dem postoperativen Mittelwert, der bei 0,95 ± 1,90 lag. Für das Gesamtkollektiv errechnete sich ein Mittelwert von 2,26 ± 3,26 mVal/h.

Tabelle 24: Verhalten der basalen Säureleistung

	Anzahl	Werte (mVal/h)
präoperative P.	19	3,90 ± 3,89
postoperative P.	24	0,95 ± 1,90
	t = 3,26	
	ν = 41,00	
	p < 0,0025	
	Signifikanter Unterschied	
Gesamtkollektiv	43	2,26 ± 3,26

10) Ergebnisse der stimulierten Säureleistung in der ersten Stunde (PAO_1)

Nach Auslösung des vagalen Reizes durch die Insulin-Hypoglycämie fand sich beim präoperativ untersuchten Kollektiv ein Mittelwert von 15,07 ± 11,61 mVal/h. Die postoperative Gruppe zeigte einen Wert von 1,46 ± 2,00 mVal/h.
Dieser Unterschied war signifikant. Das Gesamtkollektiv lag bei 7,47 ± 10,33 mVal/h. Die Ergebnisse sind nochmals in der Tabelle 25 aufgeführt.

Tabelle 25: Verhalten der stimulierten Säureleistung der ersten Stunde

	Anzahl	Werte (mVal/h)
präoperative P.	19	15,07 ± 11,61
postoperative P.	24	1,46 ± 2,00
	t = 5,66	
	ν = 41,00	
	p < 0,0005	
	Signifikanter Unterschied	
Gesamtkollektiv	43	7,47 ± 10,33

11) Ergebnisse der stimulierten Säureleistung der zweiten Stunde (PAO_2)

Der präoperative Mittelwert der stimulierten Säureleistung in der zweiten Stunde (PAO_2) lag bei 19,61 ± 12,73 mVal/h. Beim postoperativen Kollektiv lag der Mittelwert mit 4,56 ± 5,81 mVal/h signifikant niedriger. Für das Gesamtkollektiv errechnete sich ein Wert von 11,21 ± 12,05 mVal/h.

Tabelle 26: Verhalten der stimulierten Säureleistung in der zweiten Stunde

	Anzahl	Werte (mVal/h)
präoperative P.	19	19,61 ± 12,73
postoperative P.	24	4,56 ± 5,81
	t = 5,17 ν = 41,00 p < 0,0005 Signifikanter Unterschied	
Gesamtkollektiv	43	11,21 ± 12,05

Tabelle 27: Vergleich der verschiedenen präoperativen Säureleistungen (n=19)

	basal	1. Std.	2. Std.
(mval/h)	3,90 ± 3,89	15,07 ± 11,61	19,61 ± 12,73
		Signifikanzberechnungen	
basal		t = 3,97 ν = 36,00 p < 0,0005 signifikanter Unterschied	t = 5,14 ν = 36,00 p < 0,0005 signifikanter Unterschied
1. Std.			t = 1,15 ν = 36,00 p < 0,15

Postoperativ kam es zwar zu einer Zunahme der Säureleistung (PAO) von 0,95 ± 1,90 mVal/h auf 1,46 ± 2,00 mVal/h in der ersten und auf 4,56 ± 5,81 mVal/h in der zweiten Stunde, doch war nur der Unterschied zwischen BAO und PAO_2 signifikant.

Aufgrund des niedrigen Wertes von PAO_1 war aber auch ein signifikanter Unterschied zwischen PAO_1 und PAO_2 vorhanden.

Tabelle 28: Vergleich der verschiedenen postoperativen Säureleistungen (n=24)

	basal	1. Std.	2. Std.
mVal/h	0,95 ± 1,90	1,46 ± 2,00	4,56 ± 5,81
		Signifikanzberechnungen	
		t = 0,89	t = 2,89
		ν = 46,00	ν = 46,00
		p < 0,20	p < 0,005
			signif.Unterschied
1. Std.			t = 2,47
			ν = 46,00
			p < 0,01
			signif.Unterschied

Bei der Gesamt-Gruppe fand sich ebenfalls ein signifikanter Anstieg der Säureleistung zwischen BAO und PAO_1 und BAO und PAO_2, während sich für PAO_1 und PAO_2 kein signifikanter Unterschied errechnete.

Tabelle 29: Vergleich der Säureleistungen aller Patienten (n=43)

	basal	1. Std.	2. Std.
mVal/h	2,26 ± 3,26	7,47 ± 10,33	11,21 ± 12,05
		Signifikanzberechnungen	
		t = 3,16 $\hat{v}$ = 84,00 p < 0,0025 signifikanter Unterschied	t = 4,70 $\hat{v}$ = 84,00 p < 0,0005 signifikanter Unterschied
1. Std.			t = 1,54 $\hat{v}$ = 84,00 p < 0,10

12) Abhängigkeit der Säureleistung von der injizierten Glucosemenge

Um die Frage klären zu können, ob durch die injizierte Glucosemenge das Sekretionsverhalten beeinflußt wird, wurden BAO, PAO_1 und PAO_2 in Abhängigkeit von der applizierten Glucosemenge errechnet (Tabelle 30).

Es zeigte sich, daß bei allen Berechnungen für BAO kein signifikanter Unterschied in den einzelnen Gruppen zu finden war. Somit konnte für die basale Säureleistung keine Abhängigkeit von der injizierten Glucosemenge gefunden werden.

Tabelle 30: Ergebnisse von BAO bei prä- und postoperativ untersuchten Patienten in Abhängigkeit von der applizierten Glucosemenge

Präoperativ	Gr.I 0 g (n=8)	Gr.II ≤ 8 g (n=4)	Gr.III 9 - 16 g (n=4)	Gr.IV >16 g (n=3)
Mittelwert	$4,71 \pm 4,67$	$3,91 \pm 4,92$	$3,50 \pm 2,99$	$2,28 \pm 1,80$
		Signifikanzberechnungen		
Gr.I		t = 0,28 ν = 10,00 p < 0,40	t = 0,47 ν = 10,00 p < 0,35	t = 0,85 ν = 9,00 p < 0,25
Gr.II			t = 0,14 ν = 6,00 p < 0,45	t = 0,54 ν = 5,00 p < 0,35
Gr.III				t = 0,62 ν = 5,00 p < 0,30

Postoperativ	(n=10)	(n=6)	(n=4)	(n=4)
Mittelwert	$0,25 \pm 0,44$	$1,34 \pm 2,38$	$1,36 \pm 2,58$	$1,72 \pm 2,83$
		Signifikanzberechnungen		
Gr.I		t = 1,44 ν = 14,00 p < 0,10	t = 1,39 ν = 12,00 p < 0,10	t = 1,69 ν = 12,00 p < 0,10
Gr.II			t = 0,01 ν = 8,00 p < 0,4975	t = 0,23 ν = 8,00 p < 0,45
Gr.III				t = 0,19 ν = 6,00 p < 0,45

Die Signifikanzbestimmungen wurden auch für die stimulierte Säureleistung in der ersten Stunde (PAO_1) durchgeführt. Auch

hier fanden sich bei dem prä- und postoperativ untersuchten Kollektiv keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 31: Ergebnisse von PAO_1 bei prä- und postoperativ untersuchten Patienten in Abhängigkeit von der applizierten Glucosemenge

präoperativ	Gr.I (n=8)	Gr.II (n=4)	Gr.III (n=4)	Gr.IV (n=3)
Mittelwert	$19,44 \pm 13,68$	$13,53 \pm 12,92$	$7,11 \pm 6,61$	$16,06 \pm 5,73$
		Signifikanzberechnungen		
Gr.I		$t = 0,72$ $\nu = 10,00$ $p < 0,25$	$t = 1,68$ $\nu = 10,00$ $p < 0,10$	$t = 0,40$ $\nu = 9,00$ $p < 0,35$
Gr.II			$t = 0,88$ $\nu = 6,00$ $p < 0,25$	$t = 0,31$ $\nu = 5,00$ $p < 0,40$
Gr.III				$t = 1,87$ $\nu = 5,00$ $p < 0,10$
postoperativ	(n=10)	(n=6)	(n=4)	(n=4)
Mittelwert	$0,83 \pm 2,03$	$2,57 \pm 2,36$	$1,64 \pm 1,68$	$1,17 \pm 1,51$
		Signifikanzberechnungen		
Gr.I		$t = 1,56$ $\nu = 14,00$ $p < 0,10$	$t = 0,70$ $\nu = 12,00$ $p < 0,25$	$t = 0,29$ $\nu = 12,00$ $p < 0,40$
Gr.II			$t = 0,68$ $\nu = 8,00$ $p < 0,30$	$t = 1,04$ $\nu = 8,00$ $p < 0,20$
Gr.III				$t = 0,42$ $\nu = 6,00$ $p < 0,35$

Lediglich bei der Säureleistung in der 2. Stunde (PAO_2) fanden sich drei signifikante Ergebnisse.

Tabelle 32: Ergebnisse von PAO_2 bei prä- und postoperativ untersuchten Patienten in Abhängigkeit von der applizierten Glucosemenge

Präoperativ	Gr.I (n=8)	Gr.II (n=4)	Gr.III (n=4)	Gr.IV (n=3)
Mittelwert	$27,13 \pm 14,11$	$14,18 \pm 11,02$	$10,00 \pm 6,90$	$19,64 \pm 6,16$
		Signifikanzberechnungen		
Gr.I		$t = 1,60$ $\nu = 10,00$ $p < 0,10$	$t = 2,26$ $\nu = 10,00$ $p < 0,025$ signif.U.	$t = 0,87$ $\nu = 9,00$ $p < 0,25$
Gr.II			$t = 0,64$ $\nu = 6,00$ $p < 0,30$	$t = 0,76$ $\nu = 5,00$ $p < 0,25$
Gr.III				$t = 1,91$ $\nu = 5,00$ $p < 0,10$
Postoperativ	(n=10)	(n=6)	(n=4)	(n=4)
Mittelwert	$1,88 \pm 4,01$	$5,88 \pm 3,90$	$10,06 \pm 9,84$	$3,77 \pm 4,43$
		Signifikanzberechnungen		
Gr.I		$t = 1,95$ $\nu = 14,00$ $p < 0,05$ signif.U.	$t = 2,30$ $\nu = 12,00$ $p < 0,025$ signif.U.	$t = 0,78$ $\nu = 12,00$ $p < 0,25$
Gr.II			$t = 0,96$ $\nu = 8,00$ $p < 0,20$	$t = 0,80$ $\nu = 8,00$ $p < 0,25$
Gr.III				$t = 1,17$ $\nu = 6,00$ $p < 0,15$

Bei der präoperativ untersuchten Gruppe fand sich ein signifikanter Unterschied der Säureleistung zwischen der Gruppe, die keine Glucose bekommen hatte, und der Gruppe, die bis zu 16 g injiziert bekommen hatte.
Bei der postoperativ untersuchten Gruppe war ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe, die ohne Glucose ausgekommen war, und den beiden Gruppen, die bis zu 8 g bzw. bis zu 16 g Glucose benötigt hatten, festzustellen.

Eine einheitliche Tendenz in dem Sinne, daß es mit Zunahme der injizierten Glucosemenge zu einer Zu- bzw. Abnahme der Säureleistung kam, konnte aber in keinem Falle nachgewiesen werden.

Da die Gruppen II - IV zum Teil nur eine geringe Fallzahl aufwiesen, wurde zur Klärung der obigen Frage noch eine weitere Rechnung durchgeführt. Dabei werden die Ergebnisse der Patienten, die ohne Glucose ausgekommen waren, den Ergebnissen der Patienten, die Glucose injiziert bekommen hatten, gegenübergestellt und zwar unabhängig von der injizierten Menge.

Auch hier errechnete sich sowohl für die BAO der präoperativ als auch der postoperativ untersuchten Patienten kein signifikanter Unterschied.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 33 wiedergegeben.

Für die stimulierte Säureleistung in der ersten Stunde fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.
Hingegen errechnete sich für PAO_2 sowohl bei der präoperativ als auch bei der postoperativ untersuchten Gruppe ein signifikanter Unterschied zwischen der Glucose-Gruppe und der Nicht-Glucose-Gruppe. Dieser Unterschied war allerdings mit $p < 0,05$ bzw. $p < 0,0125$ nicht hochsignifikant.

Tabelle 33: Ergebnisse von BAO, PAO_1 und PAO_2 bei prä- und postoperativ untersuchten Patienten in Abhängigkeit von der Glucoseapplikation

BAO	Präoperativ	Gr.I (n=8)	Gr.II - IV (n=11)
	Mittelwert	4,71 ± 4,67	3,31 ± 3,33
		Signifikanzberechnung	
	Gr.I	t = 0,76 ν = 17,00 p < 0,25	
	Postoperativ	(n=10)	(n=14)
	Mittelwert	0,25 ± 0,44	1,45 ± 2,36
		Signifikanzberechnung	
	Gr.I	t = 1,58 ν = 22,00 p < 0,10	
PAO_1	Präoperativ	(n=8)	(n=11)
	Mittelwert	19,44 ± 13,68	11,89 ± 9,23
		Signifikanzberechnung	
	Gr.I	t = 1,44 ν = 17,00 p < 0,10	
	Postoperativ	(n=10)	(n=14)
	Mittelwert	0,83 ± 2,03	1,90 ± 1,93
		Signifikanzberechnung	
	Gr.I	t = 1,31 ν = 22,00 p < 0,15	
PAO_2	Präoperativ	(n=18)	(n=11)
	Mittelwert	27,13 ± 14,11	14,15 ± 8,62
		Signifikanzberechnung	
	Gr.I	t = 2,49 ν = 17,00 p < 0,0125 signif. Unterschied	
	Postoperativ	(n=10)	(n=14)
	Mittelwert	1,88 ± 4,01	6,47 ± 6,25
		Signifikanzberechnung	
	Gr.I	t = 2,04 ν = 22,00 p < 0,05 signif. Unterschied	

E. Die prozentuale Reduktion der Volumenleistung, der Säurekonzentration und der Säureleistung beim Vergleich des prä- und postoperativen Insulintestes

Die basale Volumenleistung lag bei den präoperativ untersuchten Patienten bei 134,03 ± 63,18 ml/h, bei den postoperativ untersuchten bei 78,71 ± 51,46 ml/h. Das entspricht einer Reduktion um 41,27 %.

Die stimulierte Volumenleistung der ersten Stunde konnte von 151,98 ± 72,25 ml/h auf 71,40 ± 42,65 ml/h gesenkt werden, was einer Reduzierung um 53,02 % entspricht.

Die stimulierte Volumenleistung der zweiten Stunde wurde von 193,50 ± 75,43 ml/h auf 96,15 ± 60,56 ml/h gesenkt, was eine Reduktion um 50,31 % bedeutet.

Die Werte der Säurekonzentration (mVal/l) stellen sich wie folgt dar:

Die basale Säurekonzentration konnte von 27,42 ± 21,37 mVal/l auf 12,46 ± 19,03 mVal/l postoperativ gesenkt werden, was einer Reduzierung um 54,56 % entspricht.

Die stimulierte Säurekonzentration der ersten Stunde konnte von präoperativ 72,32 ± 31,63 mVal/l um 74,02 % auf 18,79 ± 22,55 mVal/l gesenkt werden.

Die stimulierte Säurekonzentration der zweiten Stunde konnte von 84,74 ± 28,57 mVal/l auf 36,00 ± 33,96 mVal/l gesenkt werden, das entspricht einer Reduktion um 57,52 %.

Die basale Säureleistung (BAO) konnte von präoperativ 3,90 ± 3,89 mVal/h um 75,64 % auf 0,95 ± 1,90 mVal/h gesenkt werden.

Die stimulierte Säureleistung der ersten Stunde (PAO_1) konnte von präoperativ 15,07 ± 11,61 mVal/h auf 1,46 ± 2,00 mVal/h postoperativ gesenkt werden, was 90,31 % entspricht.

Die stimulierte Säureleistung der zweiten Stunde (PAO_2) wurde von 19,61 ± 12,73 mVal/h um 76,75 % auf 4,56 ± 5,81 mVal/h gesenkt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 34 nochmals dargestellt.

Tabelle 34: Ergebnisse der prä- und postoperativen Mittelwerte von Volumenleistung, Säurekonzentration und Säureleistung

		präoperativ	postoperativ	Reduktion
Volumen-	basal	134,03±63,18	78,71±51,46	41,27%
leistung	1.Std.	151,98±72,25	71,40±42,65	53,02%
(ml/h)	2.Std.	193,50±75,43	96,15±60,56	50,31%
Säurekon-	basal	27,42±21,37	12,46±19,03	54,56%
zentration	1.Std.	72,32±31,63	18,79±22,55	74,02%
(mVal/l)	2.Std.	84,74±28,57	36,00±33,96	57,52%
Säure-	basal	3,90± 3,89	0,95± 1,90	75,64%
leistung	1.Std.	15,07±11,61	1,46± 2,00	90,31%
(mVal/h)	2.Std.	19,61±12,73	4,56± 5,81	76,75%

V. DISKUSSION

Da nicht bei allen Patienten der Insulintest prä- und postoperativ durchgeführt werden konnte, mußte zunächst statistisch gesichert werden, ob die prä- und postoperativ untersuchten Kollektive überhaupt vergleichbar sind. Dabei zeigte sich, daß zwischen dem prä- und postoperativen Durchschnittsalter der Patienten kein signifikanter Unterschied bestand, ebensowenig wie zwischen dem prä- und postoperativen Durchschnittsalter der beiden Geschlechter (Tabelle 1).

Ebenso wurde der Insulintest bei allen Patienten mit einer Dosierung von 0,15 IE/kg Körpergewicht durchgeführt. Die Blutzuckerspiegel zeigten dabei weder zum Testbeginn (Tabelle 5), zum Zeitpunkt des Blutzuckerminimums (Tabelle 6), noch in der absoluten und prozentualen Abnahme (Tabellen 7 und 8) signifikante Unterschiede. Ebenso wurde das Pulsverhalten bei den prä- und postoperativ untersuchten Patienten nicht signifikant unterschiedlich beeinflußt (Tabelle 11).

Daraus läßt sich ableiten, daß die prä- und postoperativ gewonnenen Ergebnisse miteinander vergleichbar sind.

A. Ergebnisse der Glucosesubstitution

Ein wesentliches Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das bisherige Vorgehen beim Insulintest so abzuwandeln, daß eine genauere, engmaschigere Kontrolle des Blutzuckers während des Testes erfolgen kann und damit die Gefährdung des Patienten vermindert wird.
Sobald es zu einem stärkeren Abfall der Blutzuckerwerte in den gewünschten Bereich von 20 - 25 mg% kam, wurden zwischen 4 und 8 g Glucose i.v. injiziert. Der dazu nötige Zugang war bereits vor Testbeginn gelegt worden, so daß sich bei der Notwendigkeit zur Substitution keine zeitliche Verzögerung ergab.

Bei den 43 durchgeführten Testen mußte bei 25 Patienten (58,1%) Glucose injiziert werden. Dabei war auffällig, daß bei Patienten, die präoperativ Glucose zugeführt bekamen, auch postoperativ die Substitution mit Glucose nötig war.

Bei den anderen 18 Patienten war die Gegenregulation stark genug, um den Blutzuckerabfall selbst zu durchbrechen. Am häufigsten mußten zwischen 0 und 8 g (23,3%) bzw. 9 und 16 g (18,6%) Glucose injiziert werden (Tabelle 3).

Faßt man diese Ergebnisse zusammen, so zeigt sich, daß der überwiegende Teil der Patienten entweder ohne Substitution (41,9%) oder mit einer nur geringen Substitution von höchstens 16 g (41,9%) auskam (Tabelle 3).

Weiter war bei der Applikation von Glucose auffällig, daß sofort nach der Substitution die subjektiven Symptome der Hypoglycämie wie Schläfrigkeit, Kopfschmerz und Schweißausbruch verschwanden. Bei manchen Patienten genügte die einmalige Applikation von Glucose nicht, um einen erneuten Blutzuckerabfall zu verhindern. Diesen Patienten mußte dann zwei- oder mehrmals Glucose zugeführt werden (Tabelle 4).

Bei den in der Literatur angegebenen schweren Zwischenfällen (7)(12)(54) ist es durchaus denkbar, daß ein entsprechend reagierender Teil der Patienten zu einem späteren Zeitpunkt erneut in die hypoglycämische Phase kam und damit einer klinisch

nicht erwarteten Gefährdung ausgesetzt war. Zu berücksichtigen ist aber, daß diese zweite hypoglycämische Phase nur bei Patienten auftrat, die mit Glucose substituiert worden waren. Im wesentlichen war aber nur eine ein- bis zweimalige Glucosesubstitution notwendig (Tabelle 4).

B. Verhalten des Blutzuckers

1946 wurde von HOLLANDER (24) der Insulintest als Kontrollmöglichkeit nach Vagotomie eingeführt. Es handelt sich dabei um eine Funktionsanalyse des Magens.

Die Ursache der Magensaftsekretion ist in der zentralen Erregung bestimmter Areale des Gehirns durch die Hypoglycämie zu suchen, wie von LA BARRE (41) 1933 gezeigt werden konnte.
Die Hypoglycämie bewirkt eine Erregung des N. Vagus.
Die Sekretionssteigerung erfolgt zum einen durch den direkten vagalen Angriff an der Belegzelle und zum anderen durch eine vagal-antrale Gastrinfreisetzung (39)(40).

Ein großes Problem bei der Durchführung des Insulintestes hatte darin bestanden, daß die Blutzuckerkontrollen während der Durchführung des Testes entweder gar nicht oder zu selten und allzu langsam erfolgten, bzw. eine Bestimmungsmethodik (FEIFEL (13)) gewählt wurde, bei der das Ergebnis erst 15 - 20 min. nach Abnahme vorlag, so daß der Wert, besonders in der ersten Phase des steilen Blutzuckerabfalles, bereits vollkommen überholt war und kaum einen Schluß auf die momentane Situation des Blutzuckerspiegels erlauben konnte.

In der vorliegenden Arbeit wurde dieser Unsicherheitsfaktor dadurch eliminiert, daß ein Blutzucker-Schnelltest-Colorimeter (EYETONE REFLEKTOMETER, Fa. MILES, SPARTE AMES, Frankfurt/Main) Verwendung fand. Es handelt sich dabei um eine colorimetrisch-photometrische Blutzucker-Schnelltest-Methode.

Die so bestimmten Blutzuckerwerte lagen bereits 1 min. nach Abnahme vor, so daß diese Werte wesentlich verläßlicher waren

als die nach dem von FEIFEL (13) angegebenen Verfahren. Diese Methode erlaubt auch ein gezielteres therapeutisches Vorgehen, falls es zu einem starken Abfall des Blutzuckerspiegels kommt. Nach eigener klinischer Erfahrung sind nämlich die Symptome der Hypoglycämie bei den einzelnen Patienten nicht streng korreliert mit dem wirklichen Blutzuckerspiegel (12), so daß aufgrund der Schwere der vom Patienten angegebenen Symptome kein Rückschluß auf die Höhe des Blutzuckerspiegels erlaubt ist. Die einzige verläßliche Kontrollmöglichkeit besteht in der Messung der aktuellen Blutzuckerwerte, welche mit dem oben genannten Reflektometer möglich wurde.

Zur Genauigkeit der Schnelltest-Bestimmungsmethode:

KATTERMANN (35) fand bei Untersuchungen zur Zuverlässigkeit der Reflektomat-Methode für die Schnellbestimmung der Blut-Glucose eine ausreichende Übereinstimmung im normo- und hypoglycämischen Bereich. Als Referenzmethode wurde die Hexokinase-Bestimmung verwandt. SEELING (58) fand in einer neueren Arbeit mit einem r von 0,975 eine sehr gute Korrelation.

Wenn im Verlauf der Blutzuckerkontrollen in der Phase des schnellen Blutzuckerabfalles Werte von weniger als 20 mg% auftraten, wurden dem Patienten 4 bzw. 8 g Glucose zugeführt, um keine Gefährdung zu schaffen. Nach den erhaltenen Ergebnissen wurden dadurch die Sekretionsantworten nicht verfälscht, da bei den noch nicht operierten Patienten ausreichend positive Antworten auf die Insulin-Hypoglycämie erfolgten.

Zur Insulindosierung:

Die Insulindosierung wurde mit 0,15 IE/kg Körpergewicht durchgeführt. Mit derselben Dosierung führte auch MAKEY 1979 (45) seine Teste durch.

HOLLANDER (24) hat ursprünglich 1946 in seiner Erst-Veröffentlichung konstant 15 IE Alt-Insulin gegeben, die er schon 1948 auf 20 IE steigerte. Im neueren Schrifttum wurden die Insulindosierungen auf das Körpergewicht bezogen.
0,2 IE/kg, wie BARON (6) angab, erschienen für diese Arbeit zu hoch. Diese Dosierung war auch bei dem letzten veröffentlich-

ten Todesfall von PEDERSEN (54) gewählt worden.
Wie die Ergebnisse zeigten, konnten mit der Dosierung von 0,15 IE/kg Körpergewicht all die Forderungen erfüllt werden, die zur Auslösung des vagalen Reizes gefordert werden.
BARON (6) hielt 1972 zur Auslösung eines Vagusreizes die Blutzuckerkonzentration von 15 - 25 mg% für ausreichend, während STEMPIEN (63) einen Blutzuckerabfall von 30 - 50 mg% forderte. Deshalb wurde in dieser Untersuchung versucht, einen Abfall auf mindestens 50% des Blutzucker-Ausgangswertes zu erreichen.

Wichtig bleibt bei der Durchführung des kontrollierten Insulintestes nach wie vor, daß trotz der engmaschigen Sicherung durch häufigere Blutzuckerkontrollen die Kontraindikationen wie Herzinsuffizienz, Coronarsklerose, Arrhythmie, Hypertonie, Hypotonie, Epilepsie, Asthma bronchiale und Diabetes mellitus (12) klar berücksichtigt werden.

Bei den untersuchten Patienten fanden sich an subjektiven Symptomen der Hypoglycämie im wesentlichen Wärmegefühl, Schweißausbrüche, Müdigkeit. Gelegentlich wurde auch über das Auftreten von Schwindelgefühl und Muskelzittern (12) geklagt. Bewußtlosigkeit, wie bei FEIFEL (12), oder Todesfälle (12)(54) traten mit dem angewandten Verfahren nicht auf.

Der Nüchtern-Blutzucker lag bei dem Gesamt-Kollektiv bei 87,2 $\pm$ 15,8 mg%. Zwischen den prä- und postoperativ untersuchten Patienten bestand bezüglich des Nüchtern-Blutzuckers kein signifikanter Unterschied (Tabelle 5).

Durch die Insulingabe kam es dann zu dem erwarteten Blutzukkerabfall, wobei das Gesamt-Kollektiv auf Durchschnittswerte von 26,8 $\pm$ 11,1 mg% kam. Hierbei zeigten prä- und postoperativ untersuchte Patienten keinen signifikanten Unterschied.

Mit der erreichten Blutzuckersenkung war die Forderung von BARON (6) im wesentlichen erfüllt, der eine optimale Blutzukkerkonzentration während des Insulintestes im Bereich von 15 - 25 mg% angibt. Zugleich wurde versucht, den Bereich unter 15 mg% zu meiden, da es dort zu einer ausgeprägten Sekretionshemmung kommt.

Um auch die Forderungen von STEMPIEN (63) zu erfüllen, der einen Blutzuckerabfall um 30-50 mg% fordert, wurde die absolute Blutzuckerabnahme errechnet. Hierbei ergab sich im Rahmen dieser Untersuchung für das Gesamtkollektiv ein durchschnittlicher Blutzuckerabfall um 60,4 $\pm$ 14,0 mg% (Tabelle 7). Zwischen den prä- und postoperativ untersuchten Patienten bestand kein signifikanter Unterschied.

Die prozentuale Blutzuckerabnahme lag beim Gesamtkollektiv mit 68,8 $\pm$ 10,5 % deutlich über den geforderten 50 % (Tabelle 8). Für das prä- und postoperativ untersuchte Kollektiv errechnete sich kein signifikanter Unterschied.

Das Blutzuckerminimum wurde im Gesamtkollektiv durchschnittlich nach 31,9 $\pm$ 6,7 min. erreicht. Dies deckt sich mit den Angaben von FEIFEL (12), der das Blutzuckerminimum am häufigsten 20-40 min. nach der Injektion fand. Bei dem hier untersuchten Kollektiv trat ein Blutzuckerminimum nicht früher als nach 25 min. auf. Dabei ist zu berücksichtigen, daß Angaben über den Zeitpunkt des Blutzuckerminimums in der vorliegenden Arbeit wegen der kurzfristigeren Kontrollen sicher präziser sind als sie von anderen Autoren angegeben wurden.

Die applizierte Insulinmenge spielt für den Zeitpunkt der Reaktion sicher eine bedeutende Rolle. Insofern sind diese Ergebnisse mit denen anderer Autoren wegen der unterschiedlichen Insulindosierung nur beschränkt vergleichbar.

Zusammenfassend läßt sich zum Verhalten des Blutzuckers bei den untersuchten Patienten sagen, daß sich bei Vergleich des prä- und postoperativen Kollektives kein signifikanter Unterschied fand. Alle in der Literatur (6)(63) geforderten Bedingungen für einen ausreichenden Vagusreiz sind mit dem angewandten Verfahren erfüllt worden. Durch die Einführung des kontrollierten Insulintestes, d.h. der fortwährenden Blutzuckerkontrollen während der schnellen Phase des Blutzuckerabfalles, wurde für den Patienten eine größere Sicherheit erreicht. Diese ist erkennbar in den beobachteten harmlosen Nebenwirkungen der Insulingabe: Neben leichten Symptomen der Insulinhypo-

glycämie wie Wärmegefühl, Schwitzen und Müdigkeit kam es niemals zu einem echten Zwischenfall wie z.B. Bewußtlosigkeit oder gar zu einem Todesfall.

Dieser Erfahrung entsprechend ist daher die Durchführung des Insulintestes nur noch in der geübten Form des "kontrollierten" Insulintestes zu rechtfertigen, wobei häufige und schnelle Blutzuckerbestimmungen mit Hilfe eines Reflektomaten durchgeführt werden und aufgrund der gemessenen aktuellen Blutzuckerwerte gegebenenfalls eine sofortige Gegensteuerung unerwünschter Hypoglycämie durch die Applikation von Glucose möglich ist.

C. Ergebnisse des Pulsverhaltens

Als Maß für die Aktivierung des sympathischen Systems während des Testes wurde das Pulsverhalten verwendet. Dabei fand sich als Ausgangs-Pulsfrequenz im Gesamtkollektiv ein Wert von $67,4 \pm 9,8$/min. Ein signifikanter Unterschied zwischen dem prä- und postoperativ untersuchten Kollektiv bestand nicht.

Zum Zeitpunkt des Blutzuckerminimums war der Wert beim Gesamtkollektiv auf $81,1 \pm 14,0$/min. angestiegen, aber auch hier zeigte sich beim Vergleich des prä- und postoperativen Kollektives kein signifikanter Unterschied. Gegenüber dem Ausgangspuls waren aber beide Einzelwerte signifikant angestiegen.

Um auszuschließen, daß das Pulsverhalten durch die Glucoseinjektion beeinflußt wurde, wurden Ruhepuls und Pulsfrequenz zum Zeitpunkt des Blutzuckerminimums der Patienten mit erforderlicher Glucoseapplikation den Werten der Patienten ohne Glucoseapplikation gegenübergestellt (Glucosegruppe und Nicht-Glucosegruppe, Tabelle 11).

Dabei errechnete sich für den Ruhepuls sowohl bei den präoperativ als auch bei den postoperativ untersuchten Patienten kein signifikanter Unterschied, ebenso wie für die Pulsfrequenz zum Zeitpunkt des Blutzuckerminimums bei dem präoperativ untersuchten Kollektiv.

Bei der postoperativ untersuchten Gruppe fand sich ein signifikanter Unterschied in der Pulsfrequenz zwischen der Glucosegruppe und der Nicht-Glucosegruppe zum Zeitpunkt des Blutzukkerminimums (Tabelle 11). Aufgrund dieses einzigen signifikanten Unterschiedes ist es aber nicht gerechtfertigt, von einer Korrelation zwischen Glucose-Applikation und Pulsanstieg zu sprechen. Eine Abhängigkeit der Pulsfrequenz von der Glucoseapplikation muß deshalb verneint werden.

D. Ergebnisse der Magensaftanalysen

24 postoperative Magensaftanalysen konnten durchgeführt werden. Davon wurden 14 Magensaftanalysen (58,3%) innerhalb der ersten 6 Monate nach Vagotomie gewonnen (Abb.1). In der Literatur differieren die Angaben über den richtigen Zeitpunkt der postoperativen Kontrolle. ROSS und KAY (57) führten den Test 7 - 10 Tage postoperativ durch, aber schon HOLLANDER (25) wies 1948 darauf hin, daß der unmittelbar postoperativ durchgeführte Insulintest keine repräsentative Aussage zuläßt. SMITH (59) hält den Zeitpunkt 6 Monate nach Vagotomie für optimal.

Die Diskrepanz der Meinungen über den optimalen Zeitpunkt des postoperativen Insulintestes ist im wesentlichen darauf zurückzuführen, daß bei einzelnen Autoren bei Beobachtung des postoperativen Verlaufes häufig ein Umschlag eines zunächst negativen in ein positives Testergebnis zu finden war. LYNDON (45) spricht in diesem Zusammenhang von einer "graduellen vagalen Reinnervation" der Parietalzellmasse. Er fand, daß mit Zunahme des Zeitintervalles zwischen Operation und Kontrolltest ein immer höherer Prozentsatz der Patienten Hollander-Test-positiv wurde.

Auffällig an den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist, daß bei keinem der 21 nachuntersuchten Patienten ein Ulcus-Rezidiv aufgetreten ist, das heißt aber, daß auch eine insulin-positive Antwort keine Rückschlüsse auf eine nicht ausreichende Vagotomie erlaubt.

Auch nach GROSSMAN (19) ist man nicht berechtigt, bei einer insulin-positiven Antwort nach Vagotomie auf eine inkomplette Vagotomie zu schließen, da für diese positive Antwort mehrere Erklärungen, wie Gastrinfreisetzung oder Epinephrinwirkung, bestehen.

Bevor ein Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Autoren mit deren Interpretationsergebnissen angestellt wird, soll versucht werden, die Ergebnisse der Magensaftanalyse noch einmal kurz zusammenzufassen:

1. Ergebnisse der Volumenleistung (Tabellen 12-17)

Die basale Volumenleistung nahm beim präoperativ untersuchten Kollektiv von 134,0 $\pm$ 63,2 ml/h signifikant auf 78,7 $\pm$ 51,5 ml/h beim postoperativ untersuchten Kollektiv ab. Diese Tendenz setzte sich auch in der stimulierten Volumenleistung der ersten und zweiten Stunde fort. Die präoperativen Werte lagen jeweils signifikant höher als die postoperativen.

Die Berechnung dieser Werte hat insofern Bedeutung, als WADDELL (64) 1957 ein Kriterium angab, demzufolge ein Insulintest dann als positiv zu werten ist, wenn es nach Stimulation zu einer Volumenzunahme kommt.

Wurden die Volumenleistungen der präoperativ untersuchten Patienten allein nach ihrem Verlauf berücksichtigt, fand sich von der basalen Volumenleistung an bis zur zweiten Stunde nach Stimulation eine ansteigende Volumenproduktion, wobei aber nur der Anstieg der zweiten Stunde, bezogen auf die basale Volumenleistung bzw. auf die der ersten Stunde, signifikant vermehrt war.

Im Unterschied dazu war die Volumenleistung bei den postoperativ untersuchten Patienten basal und während der ersten Stunde fast identisch. Mit der zweiten Stunde erfolgte zwar ein Ansteigen der Volumenleistung, welches aber gerade eben signifikant war.

2. Ergebnisse der Säurekonzentration (Tabellen 18-23)

Die Säurekonzentration zeigte beim präoperativ untersuchten Kollektiv eine signifikante Abnahme von 27,42 ± 21,37 mVal/l auf 12,46 ± 19,03 mVal/l beim postoperativ untersuchten Kollektiv.
Ebenso war die stimulierte Säurekonzentration in der ersten Stunde in beiden Kollektiven signifikant unterschiedlich. Auch während der zweiten Stunde nach Stimulation fand sich ein hochsignifikanter Unterschied beider Gruppen.

Wurde der Verlauf der Säurekonzentration für das präoperativ untersuchte Kollektiv alleine beurteilt, fand sich ein jeweils signifikanter Unterschied der basalen Ausgangskonzentration gegenüber der ersten bzw. der zweiten Stunde.

Auch beim postoperativ untersuchten Kollektiv war jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen der basalen Ausgangskonzentration und den Konzentrationen der ersten und zweiten Stunde festzustellen.

3. Ergebnisse der Säureleistung (Tabellen 24-29)

Auch hier fand sich zwischen dem präoperativ und dem postoperativ untersuchten Kollektiv ein signifikanter Unterschied. Es erfolgte eine Abnahme von 3,90 ± 3,89 mVal/h auf 0,95 ± 1,90 mVal/h. Bei der Beurteilung der stimulierten Säureleistung der ersten Stunde (PAO_1) war ebenso ein signifikanter Unterschied zu finden wie in der zweiten Stunde nach Stimulation (PAO_2) (Tabellen 25-26).

Weiter wurde geprüft, ob die Säureleistung von der Glucoseapplikation abhängig war. Dabei zeigte sich, daß weder bei präoperativ noch bei postoperativ Untersuchten eine Abhängigkeit von der injizierten Glucosemenge bestand (Tabelle 30). Dasselbe gilt für PAO_1 (Tabelle 31). Die Ergebnisse von PAO_2 (Tabelle 32) zeigten dagegen für das präoperative Kollektiv einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe I, die keine Glucose benötigt hatte, und der Gruppe III, die eine Substitution zwischen 8 und 16 g erhalten hatte.

Im postoperativen Kollektiv war auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen I und II, bzw. den Gruppen I und III zu finden.

Stellt man die Ergebnisse der Säureleistung bei prä- und postoperativ untersuchten Patienten, die eine Glucosesubstitution benötigten, denen von Patienten gegenüber, die keine Glucose injiziert erhalten hatten (Tabelle 33), so findet sich bei diesen lediglich für PAO_2 prä- und postoperativ ein signifikanter Unterschied.
Insgesamt läßt sich jedoch keine einheitliche Tendenz ableiten. Es ist daher nicht gerechtfertigt, eine Abhängigkeit der Säureleistung von der Applikation von Glucose anzunehmen.

Viele Interpretationsversuche des Insulintestes berücksichtigen nicht den präoperativ durchgeführten Test. Meist handelt es sich um Anstiege der Säurekonzentration, des Volumens oder der Säureleistung, bezogen auf die basalen Werte (HOLLANDER (24), ROSS-KAY (57)).
Oder es wurde ein Absolutwert eingeführt, von dessen Größe an ein Test als positiv galt wie nach BACHRACH (4), BANK-MARKS (5), GILLESPIE (16).

Nur KOCH (36)(37) plädierte dafür, die Ergebnisse des präoperativen mit denen des postoperativen Testes zu vergleichen. Da auch für LYNDON (45) ein positiver Insulintest nicht unbedingt Hinweis auf eine inkomplette Vagotomie bzw. eine Gefährdung des Patienten durch ein Ulcus-Rezidiv ist, wird die Angabe eines Absolutwertes nach Stimulation für nicht befriedigend gehalten.

Deshalb wurde die Reduktion von Volumenleistung, Säurekonzentration und Säureleistung, bezogen auf den präoperativen Ausgangswert, errechnet (Tabelle 34).
Dabei fand sich, daß die Volumenleistung auf Werte zwischen 41,3% und 53,0% der präoperativen Leistung reduziert wurde. Die entsprechende Reduktion der Säurekonzentration lag zwischen 54,6% und 74,0%. Die höchste Reduktion wurde für die Säureleistung erreicht: Basal kam es zu einer Abnahme um 75,6%, PAO_1 nahm um 90,3%, PAO_2 um 76,8% ab.

Zuletzt wurden die Ergebnisse des Insulintestes, die ja an klinisch beschwerdefreien Patienten gewonnen worden waren, mit den verschiedenen in der Literatur genannten Test-Kriterien verglichen (Tabelle 35).

Tabelle 35: Ergebnisse der postoperativen Insulinteste (n=24), beurteilt nach verschiedenen Test-Kriterien

Kriterium	Zahl der pos.Teste	%
Waddell	11	45,8
Bachrach	9	37,5
Hollander	12	50,0
Kay-Ross	7	29,2
Bank/Marks	15	62,5
Gillespie	13	54,2
Grothe	7	29,2
Koch (PAO-Red um > 50%)	5	20,8
Blumenberg (PAO-Red um > 60%)	4	16,7

Geklärt werden mußte durch die vorliegende Arbeit die Frage, mit welchem Kriterium die klinisch beschwerdefreien Patienten als ausreichend vagotomiert am besten erfaßt werden konnten. Dies ist von erheblicher klinischer Bedeutung, weil viel zu oft sowohl Operateur als auch Patient wegen eines fraglichen Ulcus-Rezidivs den Erfolg einer vorausgegangenen Vagotomie anzweifeln.

Aus den eigenen Untersuchungen geht hervor, daß das Kriterium nach BANK und MARKS (5) mit 62,5% am häufigsten erreicht wurde. Die übrigen Kriterien waren bei 29,2% bis 54,2% der Untersuchten positiv. Wenn aber zwischen 30% und mehr als 60% falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind, ist der Insulintest nicht als aussagefähig anzuerkennen.

Führt man hingegen zur Bewertung das Testkriterium der PAO_2-Reduktion um mehr als 50% ein (KOCH (37)), so reduziert sich die Anzahl der falsch-positiven Ergebnisse auf 20,8%.

Wird die PAO_2-Reduktion um mehr als 60% angegeben (BLUMENBERG), so waren in dieser Untersuchung lediglich 4 von 24 Patienten, d.h. 16,7 %, falsch positiv.
Dies ist der niedrigste Anteil der falsch positiven Ergebnisse überhaupt, verglichen mit den Angaben in der Literatur. Grund dafür ist, daß in dieser hier untersuchten Patientengruppe die durchschnittliche Reduktion von PAO_2 76,8% betrug und damit sogar deutlich die von uns geforderte Reduktion um 60% übertraf.

KOCH (37) fand bei ähnlichen Untersuchungen, daß bei einer operativ erzielten Minderung der Säureproduktion um weniger als 50% mit dem Auftreten eines Rezidiv-Ulcus gerechnet werden muß. Liegt die Reduktion der Säureleistung bei 60% und mehr, so ist der Patient nach den bisherigen Erfahrungen vor einem Rezidiv-Ulcus hinreichend geschützt.

Überträgt man diese Erfahrung auf die hier untersuchte Patientengruppe, bei welcher die PAO_2-Reduktion 76,8% betrug, kann ein ausreichender Schutz gegen das Auftreten eines Ulcus-Rezidivs angenommen werden. Die Ergebnisse der Magenfunktionsanalyse decken sich auch mit dem klinisch beschwerdefreien Anteil der untersuchten Patienten.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Sekretionsverhalten bei Patienten vor und nach selektiver proximaler Vagotomie mit einem verbesserten Insulintest zu untersuchten.

Als Sekretionsreiz wurde dabei wie bisher die durch Insulin-Hypoglycämie produzierbare vagale Stimulation benutzt.

Der Insulintest nach HOLLANDER wurde bisher in der Phase des kritischen Blutzuckerabfalles unzureichend überwacht. Es wird deshalb ein modifiziertes Verfahren des Insulintestes vorgeschlagen, bei dem eine häufigere rasche Blutzuckerkontrolle durch Einführung eines kolorimetrisch-photometrischen Schnellmeßverfahrens erfolgt.

Wurde der Insulintest als sogenannter kontrollierter Insulintest durchgeführt, ergaben sich im Gegensatz zu Angaben in der Literatur keine schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Bewußtlosigkeit oder Todesfälle.

Der Insulintest wurde prä- und postoperativ durchgeführt, um über die erreichbare prozentuale Reduktion der Säureleistung ein neues Kriterium für eine Beurteilung des Testergebnisses zu bekommen. Dabei fand sich, daß auf der Basis des Kriteriums einer reduzierten Säureleistung um 60% oder mehr die Zahl der falsch positiven Insulinteste auf 16% reduziert werden konnte.
Mit den anderen Testkriterien lagen die falsch-positiven Ergebnisse bei den klinisch unauffälligen Patienten zwischen 30 und 60 %.

Es wird zur Diskussion gestellt, ob nicht mit Erfüllung der Forderung, Insulinteste prä- und postoperativ durchzuführen und eine Säurereduktion von 60% und mehr zu erreichen, dem Insulintest eine größere diagnostische Aussagekraft verschafft werden kann.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

(1) AMDRUP, E., JENSEN, H.E. — Selective vagotomy of the parietal cell mass preserving innervation of the undrained antrum. Gastroenterology 59 (1970), 522-527

(2) ARCHAMBAULT, A.P., ROVELSTAD, R.A., CARLSON, H.C. — In situ pH of duodenal bulb contents in normal and duodenal ulcer subjects. Gastroenterology 52 (1967), 940-947

(3) ATKINSON, M., HENLEY, K.S. — Levels of intragastric and intraduodenal acidity. Clin.Sci. 14 (1955), 1-14

(4) BACHRACH, W.H. — Laboratory criteria for the completeness of vagotomy. Am.J.of Digestive Diseases 7 (1962), 1071-1085

(5) BANK, S., MARKS, I.N., LOUW, J.H. — Histamine- and insulin-stimulated gastric acid secretion after selective and truncal vagotomy. Gut 8 (1967), 36-41

(6) BARON, J.H., COWLEY, D.J., GUTIERREZ, L.V., IWEZE, F.I., SPENCER, J., TINKER, J. — Dose response of gastric acid to insulin in patients with duodenal ulcer. Gastroenterology 62 (1972), 203-206

(7) BAUER, H., HOLLE, F. — Über die neue Ulcuschirurgie. Klinische Auswertung von 878 Fällen (1.1.1964 - 15.3.1972). Münch.med.Wschr. 114 (1972), 1833-1842

(8) CARD, W.I., MARKS, I.N. — The relationship between the acid output of the stomach following

"maximal" histamine stimulation and the parietal cell mass.
Clin.Sci. 19 (1960), 147

(9) COX, A.J. Stomach size and its relation to chronic peptid ulcer.
A.M.A. Arch.Path. 54 (1952), 407-422

(10) DEMLING, L. Die Physiologie des Magens
in: Der kranke Magen von L. Demling
Verlag Urban und Schwarzenberg,
München-Berlin-Wien 1970

(11) FABER, R.G., RUSSELL, R.C.G., PARKIN, J.V., WHITFIELD, P., HOBSLEY, M. The predictive accuracy of the post-vagotomy insulin test.
A new interpretation.
Gut 16 (1975), 337-342

(12) FEIFEL, G., FALKENBERG, P., KEMKES, B., GEIER, E. Die Problematik des Insulin-Tests als postoperative Vagotomiekontrolle.
Münch.med.Wschr. 116 (1974) 995-1000

(13) FEIFEL, G., KEMKES, B., GEIER, E., HEIMANN, A. Klinische Untersuchungen zur Problematik und Gefährdung beim Insulintest.
Langenbecks Archiv Chir.Suppl.Chir. Forum (1974), 107-111

(14) FIDDIAN-GREEN, R.G., BANK, S., LOUW, J.H., MARKS, I.N. Maximum acid output and risk of peptic ulcer.
Lancet (1976), 1367-1369

(15) GILLESPIE, G., ELDER, J.B., GILLESPIE, I.E., KAY, A.W., CAMPBELL, H.G. The long term stability of the insulin test.
Gastroenterology 58 (1970), 625-632

(16) GILLESPIE, G., ELDER, J.B., SMITH, I.S., KENNEDY, F., GILLESPIE, I.E., KAY, A.W., CAMPBELL, E.H.G.
Analysis of basal acid secretion and its relation to the insulin response in normal and duodenal ulcer subjects.
Gastroenterology 62 (1972), 903-911

(17) GILLESPIE, G., GILLESPIE, I.E., KAY, A.W.
An analysis of the insulin test after vagotomy using single and multiple criteria.
Gut 9 (1968), 470-474

(18) GÜRTNER, Th., KREUTZBERG, G.W., HOLLE, F.
N. vagus und cholinergisches System am Magen des Menschen.
(II.) Cholinergische Versorgung des menschlichen Magens.
Münch.med.Wschr. 34 (1967), 1763-1769

(19) GROSSMAN, M.J.
Some minor heresies about vagotomy.
Gastroenterology 67 (1974), 1016-1019

(20) HAFTER, E.
Praktische Gastroenterologie.
Thieme Verlag Stuttgart, 5. Auflage 1973

(21) HANSKY, J., SOVENY, C., KORMAN, M.G.
Role of the Vagus in insulin-mediated gastrin release.
Gastroenterology 63 (1972), 387-391

(22) HAUSAMEN, T.U., FRITSCH, W.-P.
Die Entwicklung einer physiologischen Methode für die Ulcus-Chirurgie.
Dtsch.med.Wschr. 97 (1972), 1072-1073

(23) HAUSAMEN, T.U., FRITSCH, W.-P.
Zur Physiologie und Pathophysiologie des Gastrins.
Klin.Wschr. 51 (1973), 937-950

(24) HOLLANDER, F.
The insulin test for the presence of intact nerve fibers after vagal

operations for peptic ulcer.
Gastroenterology 7 (1946), 607-614

(25) HOLLANDER, F. Laboratory procedures in the study of vagotomy (with particular preference to the insulin test).
Gastroenterology 11 (1948), 419-425

(26) HOLLE, F., HART, W. Neue Wege der Chirurgie des Gastroduodenalulcus.
Med.Klin. 62 (1967), 441-450

(27) HOLLE, F. Spezielle Magenchirurgie.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1968

(28) HOLLE, F., HEYMANN, H., KLEMPA, I., LICK, R. Die Vagotomie in der chirurgischen Behandlung des Gastroduodenalulkus.
Med.Klin. 64 (1969), 223-230

(29) HOLLE, F. Die Entwicklung einer physiologischen Methode für die Ulkus-Chirurgie.
Dtsch.med.Wschr. 97 (1972), 779-784

(30) HOLLE, F., DOENICKE, A., LOEWENECK, H., BAUER, H. Die nicht-resezierende Chirurgie des Gastro-Duodenal-Ulkus.
II. Indikation und Technik.
Münch.med.Wschr. 118 (1976), 777-784

(31) ISENBERG, J.I., STENING, G.F., PITCHER, J.L., BROOKS, A.M. The effect of graded insulin doses on incompletely vagotomized subjects.
Gastroenterology 59 (1970), 698-700

(32) ISENBERG, J.I., GROSSMAN, M.J., MAXWELL, U., WALSH, J. Increased sensivity to stimulation of acid secretion by pentagastrin in duodenal ulcer.
J.clin.Invest. 55 (1975), 330-337

(33) JOHNSTON, D., HUMPHREY, C.S., WALKER, B.E., PULVERTAFT, C.N., GOLIGHER, J.C.
Vagotomy without diarrhoea. British Medical Journal 3 (1972), 788-790

(34) JOHNSTON, D., WILKINSON, A.R., HUMPHREY, C.S., SMITH, R.B., GOLIGHER, J.C., KRAGELUND, E., AMDRUP, E.
Serial studies of gastric secretion in patients after highly selective (parietal cell) vagotomy without a drainage procedure for duodenal ulcer. II. The insulin test after highly selective vagotomy. Gastroenterology 64 (1973), 12-21

(35) KATTERMANN, R., NAROSKA, I.
Quantitative Schnellbestimmung der Blutglucose mit der Reflomat-Methode. Dtsch.med.Wschr. 99 (1974), 2603-2605

(36) KOCH, H., RICHTER, S., BECKER, H.D.
Insulin- oder Pentagastrintest? Med.Welt 25 (1974), 788-791

(37) KOCH, H., RICHTER, S., PERSITZKY, V.
Wie soll man das Ergebnis eines post-operativen Insulintests beurteilen Med.Welt 26 (1975), 2221-2223

(38) KONTUREK, S.J. WYSOCKI, A., OLESKY, J.,
Effect of medical and surgical vagotomy on gastric response to graded dosis of pentagastrin and histamine. Gastroenterology 54 (1968), 392

(39) KRONBORG, O.
Dose dependence of insulin-activated gastric acid secretion in patients with duodenal ulcer before and after vagotomy. Scand.J.Gastroent. 6 (1971), 33-38

(40) KRONBORG, O.
Gastric acid secretion and risk of recurrence of duodenal ulcer within six to eight years after truncal

vagotomy and drainage.
Gut 15 (1974), 714-719

(41) LA BARRE, J., DE CESPÈDÈS, C. Role du systeme nerveux central dans l'hypersécretion gastrique consécutive a l'administration d'insulin.
CR Soc.Biol. (Paris) 106 (1931), 1249-1251

(42) LOEWENECK, H., LÜDINGHAUSEN, M.v., MEMPEL, W. N. vagus und cholinergisches System am Magen des Menschen. (I) Die vagale Mageninnervation. Neue anatomische Erkenntnisse für die selektive Vagotomie.
Münch.med.Wschr. 34 (1967), 1754-1762

(43) LOEWENECK, H. Anatomische Voraussetzungen der Vatotomie.
Selecta 9 (1980), 850

(44) LYNDON, P.J., GREENALL, M.J., SMITH, R.B., GOLIGHER, J.C., JOHNSTON, D. Serial insulin tests over a five-year period after highly selective vagotomy for duodenal ulcer.
Gastroenterology 69 (1975), 1188-1195

(45) MAKEY, D.A., TOVEY, F.I., HEALD, R.J. Results of proximal gastric vagotomy over 1-5 years in a district general hospital.
Br.J.Surg. 66 (1979), 39-42

(46) MALAGELADA, J.R., LONGSTRETH, G.F., DEERING, T.B., SUMMERSKILL, W.H.J., GO, V.L.W. Gastric secretion and emptying after ordinary meals in duodenal ulcer.
Gastroenterology 73 (1977), 989-994

(47) MARTINI, G.A., SCHMIDT, H.A. "Magen". In: Klinische Pathophysiologie. Herausgeber W. Siegenthaler, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2.Auflage 1973

(48) McGUIGAN, J.E., TRUDEAU, W.L. Serum gastrin levels before and after vagotomy and pyloroplasty or vagotomy and antrectomy. New Engl.J.Med. 286 (1972), 184-188

(49) MIEDERER, S.E., STADELMANN, O. Physiologie und Pathophysiologie der Magensekretion. Med.Klin. 66 (1971), 1587-1593

(50) NEUNDÖRFER, B. Neuropsychiatrische Befunde in der Hypoglycämie. Dtsch.med.Wschr. 98 (1973), 1722-1723

(51) OTTENJANN, R. Moderne Methoden zur Bestimmung der Magensekretion. Med.Klin. 62 (1967), 489-492

(52) OTTENJANN, R. Die Physiologie der Magensekretion und ihre klinische Bedeutung. Münch.med.Wschr. 40 (1967), 2063-2067

(53) OTTENJANN, R. Neue Aspekte der Pathophysiologie des Ulkus-Leidens. Münch.med.Wschr. 116 (1974), 181-184

(54) PEDERSEN, S.A., ROED-PETERSEN, K. Et dødsfald i relation til insulintest. Ugeskr.Laeg. 140 (1978), 1621-1622

(55) RHODES, J., PRESTWICH, C.J. Acidity at different sites in the proximal duodenum of normal subjects and patients with duodenal ulcer. Gut 7 (1966), 509-514

(56) ROBBS, J.V., BANK, S., MARKS, I.N., LOUW, J.H. Selection of operation for duodenal ulcer based on acid secretory studies - a reappraisal. Brit.J.Surg. 60 (1973), 601

(57) ROSS, B., KAY, A.W. The insulin test after vagotomy. Gastroenterology 46 (1964), 379-386

(58) SEELING, W., FEIST, H., GLÜCK, D., GRÜNERT, A., HIRLINGER, W.K.
Der Reflomat, eine Schnellmethode zur richtigen und präzisen Messung der Glukosekonzentration in Blut und Serum. Med.Welt 31 (1980), 641-643

(59) SMITH, I.S., GILLESPIE, G., ELDER, J.B., GILLESPIE, I.E., KAY, A.W.
Time of conversion of insulin response after vagotomy. Gastroenterology 62 (1972), 912-917

(60) SCHMIDT-WILCKE,H.A., HAAKE, U., RIECKEN, E.O.
Investigations on the relationship between maximal acid output and parietal cells in gastric mucosal biopsies with special reference to duodenal ulcer. Acta-hepato-Gastroent. 21 (1974), 297-302

(61) SCHWARTZ, K.
Über penetrierende Magen- und Jejunalgeschwüre. Bruns.Beitr.Klin.Chir. 67 (1910), 96-128

(62) STADIL, F., REHFELD, J.F.
Hypoglycaemic release of gastrin in man. Scand.J.Gastroent. 7 (1972), 509-514

(63) STEMPIEN, S.J., LEE, E.R., DAGRADI, A.E.
Clinical Appraisal of insulin gastric analysis. Am.J.of Digestive Diseases 13 (1968) 21-34

(64) WADDELL, W.R.
The acid secretory response to histamine and insulin hypoglycemia after various operations on the stomach. Surgery 42 (1957), 652-658

(65) WALDEYER, A.
Anatomie des Menschen. Erster Teil. 6.Auflage, Walter de Gruyter u.Co., Berlin 1969

Herrn Prof. Dr. med. H. A. Kühn danke ich für die Gewährung der Arbeitsmöglichkeit an der Medizinischen Universitätsklinik.

Herrn Prof.Dr.med.Kochsiek danke ich für die Erstellung des Korreferats.

Herrn Prof. Dr. med. L. Maiwald danke ich, daß er mir das Thema dieser Arbeit überließ und mich stets freundlich bei der Anfertigung derselben unterstützte.

L e b e n s l a u f

Am 4. April 1948 wurde ich als Tochter des Lehrerehepaares Franz und Theresia Nitschke in Bamberg geboren.

Nach meiner Einschulung 1954 trat ich 1959 in das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium in Haßfurt ein. 1965 wechselte ich in das Musische Gymnasium der Englischen Fräulein in Bamberg und legte dort 1968 das Abitur ab.

Danach trat ich eine pharmazeutische Praktikantenstelle in Eberbach an und bestand 1970 in Karlsruhe die pharmazeutische Vorprüfung.

Im Wintersemester 1970/71 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Würzburg und legte 1977 das medizinische Staatsexamen ab.

Im Januar 1976 heiratete ich den Arzt Dr. Detlef Blumenberg.

Als Medizinalassistentin war ich an der Medizinischen und Chirurgischen Universitätsklinik sowie an der Augenklinik der Universität Würzburg beschäftigt.

Zur Zeit bin ich als wissenschaftliche Assistentin an der Universitäts-Augenklinik Würzburg angestellt.

Brigitte Blumenberg

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80